

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Маслаков Александр Сергеевич

**ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ ПРИ ТРОМБОЗЕ
ГЛУБОКИХ ВЕН**

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор

Петров Владимир Иванович

ВОЛГОГРАД – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Тромбоз глубоких вен: современное состояние проблемы.....	12
1.2. Фармакотерапия венозных тромбоемболических осложнений.....	14
1.2.1. <i>Безопасность фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей.....</i>	<i>14</i>
1.2.2. <i>Безопасность антикоагулянтов прямого действия в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей.....</i>	<i>17</i>
1.2.3. <i>Безопасность антикоагулянтов непрямого действия в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей.....</i>	<i>24</i>
1.2.4. <i>Безопасность ривароксабана в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей.....</i>	<i>30</i>
1.3. Регистры пациентов с венозными тромбоемболическими осложнениями.....	37
1.4. Применение прогностических шкал для оценки риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии.....	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	48
2.1. Общие принципы проведения исследования.....	48
2.1.1. <i>Условия проведения исследования.....</i>	<i>48</i>
2.1.2. <i>Этические аспекты проведения исследования.....</i>	<i>48</i>
2.1.3. <i>Персональные данные и конфиденциальность.....</i>	<i>49</i>
2.2. Дизайн исследования.....	50
2.2.1. <i>Этапы и методы исследования.....</i>	<i>50</i>
2.2.2. <i>Фармакоэпидемиологическое исследование оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.....</i>	<i>50</i>

2.2.3. Мониторинг безопасности антитромботической терапии методом спонтанных сообщений.....	53
2.2.4. Проспективное сравнительное исследование безопасности применения нового перорального антикоагулянта ривароксабана и стандартной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.....	56
2.2.5. Статистическая обработка результатов исследования.....	68
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	69
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	74
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА И СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ	83
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	106
ВЫВОДЫ	128
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	130
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	131
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	132
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	135
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	157
Приложение 1. Извещение о подозреваемой НПР или неэффективности лекарственного средства.....	157
Приложение 2. Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи «НПР–ЛС».....	159
Приложение 3. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство».....	160
Приложение 4. Алгоритм подбора дозы варфарина.....	161
Приложение 5. Индекс Wells для оценки вероятности ТГВ нижних конечностей по клиническим данным.....	162

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Тромбоз венозного русла и легочная эмболия - его наиболее опасное осложнение - являются важнейшей медико-социальной проблемой, представляя собой одну из основных причин смертности и инвалидизации населения в экономически развитых странах (Goldhaber S.Z., 2012; Heit J.A., 2015).

По данным ряда авторов, частота встречаемости венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в общей популяции варьирует от 50 до 200 случаев на 100000 населения в год в зависимости от локализации тромбоза (тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)), возраста и сопутствующей патологии (Heit J.A., 2015; Heit J.A., 2016; Yusuf H.R. et al., 2012).

Основой лечения ВТЭО является антикоагулянтная терапия, которая эффективна, но при этом не лишена недостатков (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015). Назначение антикоагулянтов позволяет уменьшить частоту рецидивов тромбоза, но увеличивает риск кровотечений, возникновение которых сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных исходов.

В течение продолжительного времени основным препаратом для длительной антикоагулянтной терапии был варфарин, практическое использование которого сопровождалось развитием геморрагических осложнений, частота которых составляла до 10-15% в год (Levine M.N., 2001; Khan F., Datta Y.H., 2015).

Последнее десятилетие ознаменовалось появлением на фармацевтическом рынке целого ряда новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) - селективных ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и прямых

ингибиторов фактора IIa (тромбина) - дабигатран, которые обеспечили возможность дальнейшего усовершенствования антитромботической терапии.

Ривароксабан - селективный ингибитор фактора Ха - первый НОАК для лечения ТГВ и ТЭЛА, а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА, зарегистрированный в Российской Федерации (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® таблетки покрытые пленочной оболочкой 15 мг, 20 мг. Байер Шеринг Фарма АГ, Германия).

В настоящее время доступны результаты как рандомизированных исследований, так и регистров, посвящённых изучению антикоагулянтной терапии ривароксабаном при венозных тромбозах, изучению факторов, способствующих развитию геморрагических осложнений. Создана прогностическая шкала оценки риска развития кровотечений HAS-BLED, использовать которую на практике рекомендуют современные международные руководства по лечению венозных тромбозов с целью оптимизации антикоагулянтной фармакотерапии и повышения ее безопасности.

Однако, до настоящего времени не было ни одного исследования, в котором были изучены как отдельные факторы, так и шкалы для оценки суммарного риска развития кровотечений. Это обстоятельство обусловило выбор темы, формулировку основной цели и задач исследования для ее достижения.

Степень разработанности проблемы

Степень научной разработанности проблемы безопасной терапии ВТЭО остается недостаточно высокой и основывается, в основном, на работах зарубежных ученых.

Проведенные крупные рандомизированные клинические исследования, посвященные эффективности и безопасности ривароксабана в лечении ВТЭО (EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE), показали схожую эффективность НОАК и стандартной терапии с достоверным снижением частоты больших кровотечений на 46% в группе ривароксабана (Prins M.H. et al., 2013).

Мета-анализ Robertson L. et al. выявил снижение риска возникновения кровотечений на 45% при назначении ингибиторов фактора Ха для лечения ТГВ (Robertson L, Kesteven P, McCaslin J.E., 2015).

Несмотря на благоприятный профиль безопасности ривароксабана, показанный в многоцентровых исследованиях, возникает сложность в экстраполяции полученных данных в повседневную клиническую практику в виду строгого отбора пациентов в исследованиях и тщательного за ними наблюдения.

Для ориентировочного суждения о выраженности действия ривароксабана используется протромбиновое время, увеличение которого может указывать на высокий риск кровотечения. Однако референсные значения до настоящего времени не определены (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений, 2015; Samama M.M. et al., 2010; Samama M.M. et al., 2013).

Учитывая отсутствие стандартизированных лабораторных показателей состояния системы свертывания крови и доступного универсального антидота для ривароксабана, интерес представляют исследования, посвященные оценке прогностической возможности специальных шкал по определению риска развития кровотечений.

Данное диссертационное исследование является оригинальным и позволяет прогнозировать риск развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии НОАК - ривароксабаном.

Цель исследования: оптимизация фармакотерапии венозных тромбозов путем повышения безопасности применения антикоагулянтных препаратов.

Задачи исследования:

1. оценить структуру назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в условиях реальной клинической практики;

2. оценить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей в условиях реальной клинической практики;
3. определить частоту выявления и структуру нежелательных лекарственных реакций на антитромботические препараты в регионе по данным Волгоградского регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств;
4. оценить прогностическое значение шкалы HAS-BLED для стратификации пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей по риску развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии;
5. оценить частоту развития кровотечений, охарактеризовать кровотечения по степени тяжести, локализации при назначении стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) и ривароксабана у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей;
6. разработать алгоритм тактики назначения антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей на основании выявленных значимых предикторов геморрагических осложнений.

Научная новизна

Впервые на основании результатов ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования на региональном уровне получены данные об эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии, частоте достижения целевых значений лабораторных показателей гипокоагуляции у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Впервые изучены на региональном уровне частота регистрации и структура неблагоприятных побочных реакций антитромботических средств, выявленных методом спонтанных сообщений, определены серьезность и предсказуемость этих НЛР, а также причинно-следственная связь "лекарственное средство - неблагоприятная побочная реакция" ("ЛС-НПР").

Впервые определена взаимосвязь между развитием геморрагических осложнений и степенью риска возникновения кровотечений с использованием

валидизированной шкалы HAS-BLED у российских пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Впервые разработан алгоритм по назначению антикоагулянтных препаратов на основании выявленных значимых предикторов геморрагических осложнений в условиях реальной клинической практики.

Теоретическая и практическая значимость работы

Фармакоэпидемиологический анализ позволил выявить низкую частоту назначения и недостаточную титрацию дозы антикоагулянтов прямого и непрямого действия с целью достижения целевой гипокоагуляции у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей по данным первичной медицинской документации.

Ретроспективный анализ нежелательных лекарственных реакций позволил определить низкий уровень выявления и регистрации НПР на антитромботические средства методом спонтанных сообщений.

Полученные результаты дали возможность оценить структуру НПР на антитромботические препараты.

Результаты диссертационного исследования послужили обоснованием внедрения в практику работы сосудистых хирургов, хирургов, клинических фармакологов Волгограда алгоритма назначения антикоагулянтной терапии для пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Полученные данные имеют существенную научную ценность, поскольку оценка риска развития геморрагических осложнений терапии пероральными антикоагулянтами для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей позволила научно обосновать методические подходы к выбору антикоагулянтного препарата и повысить безопасность фармакотерапии.

Результаты работы включены в лекционные курсы на кафедре клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета и используются на семинарских занятиях для практических врачей и курсантов ФУВ.

Методология и методы исследования

Выполнение научной работы состояло из двух этапов - теоретического и экспериментального. Теоретический этап исследования посвящен сбору и анализу литературных данных о безопасности антикоагулянтной терапии, применении новых пероральных антикоагулянтов (ривароксабана), а также возможности и эффективности использования прогностических шкал для оценки риска развития геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтных препаратов у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Методологической основой проведения исследования послужили труды зарубежных и отечественных ученых в области проведения фармакоэпидемиологических исследований, мониторинга безопасности лекарственных средств, клинической фармакологии, доказательной медицины, медицинской статистики. При проведении исследования были применены философские и общенаучные методы научного познания (метод абстрагирования, индукции и дедукции, наблюдения и сравнения).

Экспериментальный этап выполнен с применением двух базовых гносеологических методов - научного наблюдения и эксперимента. Задачей научного наблюдения стало изучение эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии при ретроспективном анализе данных. В ходе экспериментального этапа изучен риск развития геморрагических осложнений при назначении антикоагулянтных препаратов у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. Планирование и проведение экспериментальной части было основано на принципах биоэтики и стандартах Надлежащей клинической практики с использованием специальных медицинских методов (ретроспективный анализ медицинской документации, метод спонтанных сообщений, проведение проспективного рандомизированного клинического исследования).

Выводы сделаны на основании статистически обработанных результатов, полученных в ходе наблюдений и экспериментов.

Положения, выносимые на защиту

1. В условиях отечественной клинической практики назначение антикоагулянтных препаратов и достижение целевой гипокоагуляции у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей (на примере г. Волгограда) не соответствуют современным мировым и общероссийским рекомендациям по ведению пациентов с ВТЭО.

2. НПР, зарегистрированные методом спонтанных сообщений на фоне терапии антитромботическими препаратами, в большинстве случаев представлены кровотечениями (чаще большими), развившимися при приеме варфарина.

3. Применение прогностической шкалы HAS-BLED позволяет оценить риск развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии и снизить число кровотечений у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов, полученных в экспериментальной части исследования, обеспечена использованием достаточного числа наблюдений, формированием однородных по клинико-демографическим характеристикам групп наблюдения, сравнения и контроля, использованием современных методов лабораторных и инструментальных исследований, а также методов статистической обработки данных. Степень достоверности результатов достигнута за счет применения в качестве методологической и теоретической базы фундаментальных трудов отечественных и зарубежных ученых в области доказательной медицины, клинической фармакологии, сердечно-сосудистой хирургии, а также за счет отсутствия внутренней противоречивости результатов. Полученные данные полностью согласуются с опубликованными ранее результатами исследований со сходными целями и задачами.

По теме диссертации опубликовано 32 работы, из них 11 статей в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы диссертации были представлены в виде тезисов и докладов на III Евразийском конгрессе

кардиологов (Москва, 2014); XVII, XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2010; 2014); Научно-практической конференции «Современные возможности лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА» (Волгоград, 2014); Российско-Украинском венозном форуме «от Днепра до Дона» (Ростов-на Дону, 2013); Всероссийском совещании «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения» (Смоленск, 2013; Саратов, 2014); VI Всероссийской конференции «Функциональная диагностика - 2014» (Москва, 2014); VIII, X национальном конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в Российской Федерации» (Ростов-на-Дону, 2014; Нижний Новгород, 2016), X юбилейной научно – практической конференции 12 Ассоциации флебологов России (Нижний Новгород, 2014); 68-й, 70-й, 71-й, 72-й, 73-й и 74-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2010; 2012; 2013; 2014; 2015; 2016); 74-й Всеукраинской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием "Современные аспекты медицины и фармации" (Запорожье, Украина, 2014); Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции (54 ежегодной сессии Российского кардиологического научно-производственного комплекса) "Достижения современной кардиологии" (Москва, 2014); XVIII Региональной конференции молодых исследователей Волгоградской области (Волгоград, 2013); Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина "Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения" (Рязань, 2013); 24-м Конгрессе Европейской и Средиземноморской лиги по борьбе с тромбозными заболеваниями (Стамбул, Турция, 2016).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Тромбоз глубоких вен: современное состояние проблемы

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО) являются собирательным понятием и включают в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит) и тромбозэмболию легочной артерии (ТЭЛА). В настоящее время ВТЭО остаются значимой клинической и медико-социальной проблемой, затрагивающей врачей различных специальностей.

Распространенность ВТЭО в общей популяции составляет 50 - 70 новых случаев заболевания на 100000 населения в год. С возрастом частота ТГВ увеличивается в несколько раз (до 200 случаев на 100000 населения в год). ТЭЛА регистрируется ежегодно с частотой 35 - 40 случаев на 100000. (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозэмболических осложнений, 2015; ACCP (Chest), 2012; ESC, 2014)

Экспертами Global Data прогнозируется рост числа заболеваемости ВТЭО во всем мире: в 2013 году данный показатель составлял 221,63 случай на 100000 населения в год, к 2023 году ожидается его увеличение до 234,27 случаев на 100000 населения в год (рисунок 1.1) (GlobalData, 2015).

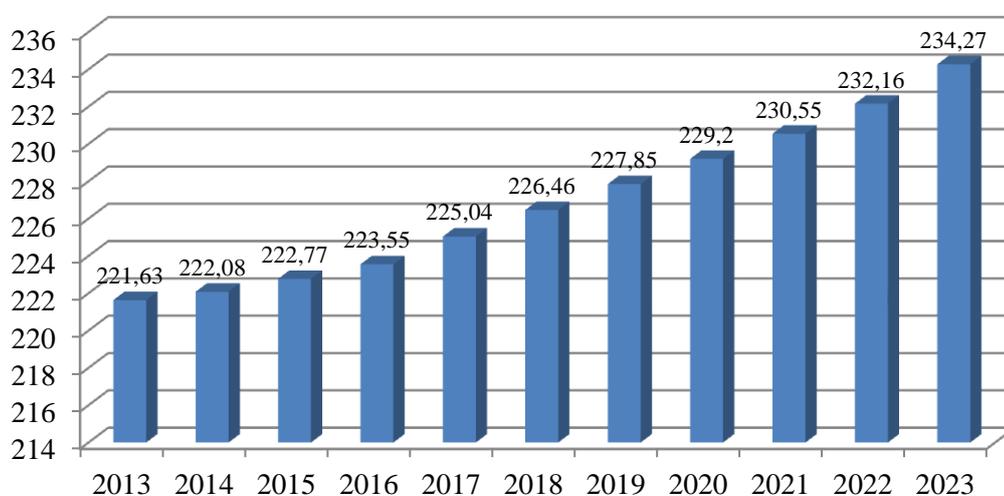


Рисунок 1.1. Динамика заболеваемости ВТЭО в мире, количество случаев на 100000 населения в год (GlobalData, 2015)

В Европе ежегодно заболеваемость ВТЭО составляет более 1 млн человек, в Соединенных Штатах Америки (США) ВТЭО поражают около 600000 человек (Mahan C., Spyropoulos A.C., 2012; Heit J.A., 2015).

По данным Федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (РФ), рост числа заболеваемости от болезней системы кровообращения отмечался с 1990 года по 2013 год с 1,7 млн до 4,3 млн случаев. В 2014 году данный показатель несколько снизился и составил 4,2 млн случаев. (Российский статистический ежегодник, 2015). Кроме того, в РФ отмечается снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний: так в 2010 году умерло 1151917 человек, в 2014 году - 940489 человек (исключая ишемическую болезнь сердца и церебро-вазкулярные заболевания). Доля болезней системы кровообращения в структуре общей смертности также уменьшилась с 57% до 50% соответственно (Федеральная служба государственной статистики, 2016). В структуре смертности ВТЭО стоят на третьем месте после инфаркта и инсульта (Spenser F. et al., 2006; Alibhai S.M., O'Neill M.E., 2015). От ВТЭО в странах Европы и США умирают 300000 и 450000 жителей в год соответственно (Cohen A., Dobromirski M., 2012; Chew T.W. et al., 2015).

Социальная значимость ВТЭО определяется возможными осложнениями, возникающими как в острый, так и в отдаленный период. Так, вследствие ТЭЛА, развившейся на фоне ТГВ в течение 1 месяца умирают 6% пациентов (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015). К вторичным осложнениям ВТЭО относят посттромботическую болезнь (ПТБ) и хроническую постэмболическую легочную гипертензию (ХПЭЛГ) (Sharifi M. et al., 2015; Galanaud J.P., Kahn S.R., 2014). По данным разных авторов, частота развития ПТБ после перенесенного ТГВ в течение двух лет составляет от 23% до 60% с развитием тяжелой ПТБ у 5-10% пациентов (Comerota A., 2012; Roberts L.N. et al., 2014; Kanh S., 2010).

Таким образом, эпидемиологические данные свидетельствуют о социальной важности проблемы ВТЭО во всем мире. Являясь потенциально обратимым и предотвратимым состоянием, ВТЭО входят в число основных причин смертности

населения в развитых странах, что определяет поиск новых терапевтических подходов к лечению и профилактике данной группы заболеваний.

1.2. Фармакотерапия тромбоза глубоких вен нижних конечностей

1.2.1. Безопасность фармакотерапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Основным звеном консервативного лечения ТГВ считается антикоагулянтная терапия, которая показана всем пациентам при обоснованном подозрении на ТГВ до инструментальной верификации диагноза в случае отсутствия противопоказаний (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015; ACCP (Chest), 2012; ESC, 2014).

Безопасность антикоагулянтной терапии определяется нежелательными реакциями, возникающими на фоне приема антикоагулянтных препаратов, наиболее распространенными и социально-экономически значимыми среди которых являются геморрагические осложнения.

Наличие различных систематических подходов к классификации кровотечений создает трудности в их регистрации и оценке тяжести (Козлова Т.В., Таратута Т.В., 2008).

Рядом авторов с целью контроля за безопасностью антикоагулянтной терапией были разработаны различные классификации геморрагических осложнений. Serebruanu V. et al. полагают, что больше половины так называемых малых кровотечений, возникающих в ходе клинических исследований, остаются недиагностированными из-за отсутствия методов их оценки (Serebruanu V., Atar D., 2007). При постоянном приеме антикоагулянтов малые кровотечения возникают гораздо чаще, а их рецидивирующий характер может указывать на скрытую патологию. В результате авторами была разработана шкала BleedScore,

значимость которой определялась в фиксировании эпизодов геморрагических осложнений на основе балльной системы (таблица 1.1).

Таблица 1.1. Классификация кровотечений *BleedScore* (Serebruany V. et al., 2007)

Тяжесть кровотечения	Критерии	Баллы
Поверхностное	Спонтанная синячковость, Кровоточивость от небольших порезов, Петехии, экхимозы	1
Внутреннее	Гематома, Носовое кровотечение, Вагинальное кровотечение, Мелена, Кровоизлияние в стекловидное тело, Гематурия, Гематомезис	3
Тревожное	Необходимость гемотрансфузий, Внутричерепное кровотечение, Жизнеугрожающее кровотечение	6

Согласно данной классификации, регистрация и подсчет баллов у пациента на протяжении антикоагулянтной терапии может определить его склонность к кровоточивости. Однако, прогностическая значимость данной классификации остается неясной.

Fihn S. et al. с целью оценки факторов риска длительной антикоагулянтной терапии использовали три категории кровотечений (Fihn S. et al., 1993):

- малые (не требующие лечения и дополнительного обследования);
- большие (требующие переливания не менее 2 доз крови и дополнительного обследования)
- жизнеугрожающие (ведущие к хирургическому вмешательству, необратимым осложнениям и остановке сердца)

Другие исследователи разделяют кровотечения на большие и малые, при этом в категорию больших кровотечений включаются фатальные или жизнеугрожающие кровотечения, кровотечения с установленным снижением

гемоглобина, требующие проведения гемотрансфузии или госпитализации (Copland M., Walker I.D., Tait R.C., 2001).

Различные классификации геморрагических осложнений и трудности в дефиниции термина "большое кровотечение" в клинических исследованиях привели к созданию рабочей группы Комитета по стандартизации Международного общества по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH), целью которой было классифицировать типы кровотечений и разработать критерии для каждого из них. Результатом данной работы стал документ, опубликованный в 2005 году, согласно которому появились критерии больших кровотечений вследствие их потенциально жизне-угрожающего, инвалидизирующего характера и возможного летального исхода (Schulman S., Kearon C., 2005).

Основными критериями больших кровотечений являются:

1. кровотечение с летальным исходом, и/или
2. кровотечение определенной локализации (внутричерепное, интраокулярное, внутрисуставное, ретроперитонеальное, наружное желудочно-кишечное), и/или
3. кровотечение, приведшее к снижению гемоглобина на 20 г/л и более, и/или
4. кровотечение, потребовавшее трансфузии двух и более доз эритроцитарной массы (или цельной крови), и/или
5. кровотечение с последующим хирургическим вмешательством.

К небольшим клинически значимым кровотечениям относятся:

1. небольшое кровотечение с нарушением показателей гемодинамики;
2. кровотечение, приведшее к госпитализации;
3. подкожная гематома площадью больше, чем 25 см² (или 100 см² при травматическом генезе);
4. внутримышечная гематома, подтвержденная ультразвуковым исследованием;

5. повторяющееся носовое кровотечение длительностью более 5 минут, или приведшее к вмешательству (тампонаде или электрокоагуляции);
6. десневое кровотечение, возникшее спонтанно, или длящееся более 5 минут;
7. спонтанная макроскопическая гематурия, или гематурия более 24 часов после вмешательства на мочеполовой системе;
8. макроскопическое желудочно-кишечное кровотечение, включающее, по крайней мере, 1 эпизод ректального кровотечения;
9. кровохарканье при отсутствии подозрений на ТЭЛА;
10. другие кровотечения, приведшие к медицинскому вмешательству, незапланированному визиту к врачу, прерыванию лечения, а также ассоциированные с болью и/или снижением физической активности.

К малым (небольшим) кровотечениям относятся все остальные случаи геморрагий, не отвечающие критериям больших и клинически значимых небольших кровотечений.

Появление стандартизованного подхода к оценке безопасности антикоагулянтной терапии позволило сопоставлять результаты как клинических исследований, так и данные обсервационных наблюдательных программ между собой с целью получения объективной информации относительно частоты возникновения геморрагических осложнений на фоне применения антикоагулянтных препаратов (Cohen A., 2012; Caprini J.A., 2005).

1.2.2. Безопасность антикоагулянтов прямого действия в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей

До недавнего времени, антикоагулянты прямого действия (АКПД), применяемые на начальном этапе лечения ТГВ, включали в себя нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярный гепарин (НМГ) и фондапаринукс.

Механизм действия гепарина связан с ингибированием активированных факторов свертывания крови IIa, IXa, Xa, XIa, XII (рисунок 1.2), который оказывает антикоагулянтное действие за счет взаимодействия с эндогенными белками-серпинами (ингибиторы сериновых протеаз). Основным белком из класса серпинов является антитромбин III, с которым связывается гепарин с дальнейшей активацией его противосвертывающего действия. Образующиеся тройные комплексы [НФГ+антитромбин III+IIa] и [НФГ+антитромбин III+Xa] блокируют дальнейший каскад свертывания крови, в результате чего уменьшается количество молекул тромбина, что, в свою очередь, приводит к уменьшению образования фибрина, составляющего основу тромба. Соотношение активности НФГ против фактора Xa и против фактора IIa составляет 1:1 (Gray E., Hogwood J., Mulloy B., 2012; Olson S.T. et al., 2010).

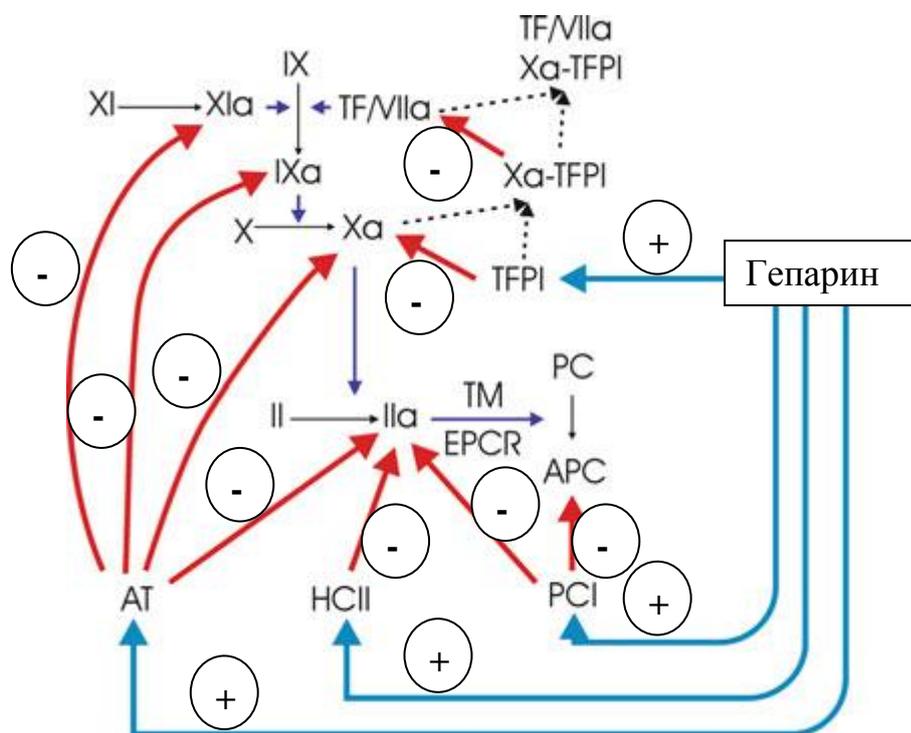


Рисунок 1.2. Механизм действия нефракционированного гепарина (Gray E., Hogwood J., Mulloy B., 2012)

Примечание. APC - активированный протеин С, АТ - антитромбин, ЕРСR - эндотелиальные рецепторы к протеину С, НСII - кофактор гепарина II, РС - протеин С, РСI - ингибитор протеина С, ТF - тканевой фактор, ТFPI - ингибитор пути тканевого фактора, ТМ - тромбомодулин.

Помимо антитромбина III, гепарин также связывается с другими плазменными кофакторами (кофактор гепарина II, ингибитор протеина C, ингибитор пути тканевого фактора), оказывая дополнительное антикоагуляционное действие (Griffith M.J., 1983; O'Keefe D. et al., 2004). В коагуляционном каскаде кофактор гепарина II селективно ингибирует тромбин, ингибитор протеина C взаимодействует с тромбином и рецепторами к протеину C, ингибитор пути тканевого фактора блокирует тромбин, факторы Ха и VIIa (Van Walderveen M.C., Berry L.R., Chan A.K., 2010; Holroyd E.W., Simari R.D., 2010).

Согласно Российским рекомендациям, НФГ для лечения ТГВ используется по следующей схеме: внутривенно болюсом 5000 ЕД, затем подкожно 500 ЕД/кг в сутки каждые 8-12 часов с последующим подбором дозы (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений, 2015). Несмотря на наличие схемы применения, действие НФГ индивидуально для каждого пациента вследствие неспецифического связывания отрицательно заряженных полисахаридных фрагментов гепарина с положительно заряженными белками плазмы, многие из которых являются белками острой фазы. Кроме того, НФГ неспецифически связывается с тромбоцитами и активированными эндотелиальными клетками (Eikelboom J.W., Hirsh J., 2006). Вышеуказанные факторы являются причиной изменчивости и непредсказуемости антикоагулянтного действия гепарина, в результате чего не достигается адекватный уровень НФГ в плазме крови и снижается его антитромботическая активность, или наоборот, концентрация гепарина превышает терапевтическую, что приводит к кровотечениям.

Для оценки антикоагулянтного эффекта НФГ и коррекции дозы необходим тщательный лабораторный мониторинг. Широко распространенным методом контроля терапии НФГ является определение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (АССР (Chest), 2012). Для достижения стойкого гипокоагуляционного ответа и снижения частоты тромботических и геморрагических осложнений необходимо поддержание значений АЧТВ через 4

часа после инъекции в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории (Guervil D.J., 2011).

Необходимость удлинения значений АЧТВ в 1,5-2,5 раза была подтверждена результатами мета-анализа Anand S. et al., в который было включено 961 пациентов с ТГВ (Anand S.S. et al.). Достижение терапевтических значений АЧТВ в течение первых 24-48 часов лечения НФГ снижает риск рецидива ВТЭО (Hull R.D. et al., 1997).

Однако, в клинической практике применение НФГ связано с определенными трудностями, связанными с обеспечением адекватной гипокоагуляции. В исследовании Hylek E. et al. было показано, что только 7% пациентов достигают терапевтических значений АЧТВ при назначении НФГ не менее 3 дней (Hylek E.M. et al., 2003).

Все имеющиеся трудности в использовании НФГ (непредсказуемость антикоагулянтного действия, риск ретромбоза или кровотечения, необходимость лабораторного контроля) привели к созданию НМГ, промышленный синтез которых начался с 1980-х годов XX века (Barrowcliffe T. W., 1995; Андреев Д.А., 2010).

В настоящее время в группу НМГ входят ардепарин, бемипарин, сертопарин, далтепарин, эноксапарин, надропарин, парнапарин, ревиварин и тинзапарин (Gouin-Thibault I. Pautas E., Siguret V., 2005) В РФ для терапии ВТЭО зарегистрированы и разрешены к применению бемипарин, дальтепарин, эноксапарин, надропарин и парнапарин (Государственный реестр лекарственных средств: [электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации).

Главные преимущества НМГ следуют из их фармакокинетических свойств: в 2-4 раза больший период полувыведения из организма, лучшая биодоступность при подкожном введении и более стабильная реакция (доза может быть рассчитана только по массе тела пациента без дополнительного лабораторного исследования). НМГ также менее токсичны, что связано с более слабым взаимодействием с тромбоцитами (Столбушкина П.П. и др., 2004).

Результаты проведенных клинических исследований показали, что частота больших кровотечений, возникших на фоне лечения НМГ, является схожей для отдельных представителей и составляет от 0,8% до 2,4%. Данные мета-анализов, представленные в таблице 1.1, демонстрируют двукратное снижение частоты геморрагических осложнений при назначении НМГ в сравнении с НФГ.

Таблица 1.2. Частота развития больших кровотечений при назначении НМГ и НФГ для лечения ВТЭО

Мета-анализ	Число пациентов в	Частота больших кровотечений, %		Относительный риск (95% ДИ)	Р-критерий
		НМГ	НФГ		
Lensing A. et al., 1994 ¹	1086	0,8	2,8	0,68 (0,31-0,85)	p<0,005
Siragusa S. et al., 1996 ²	1684	2,2	4,7	0,42 (0,2-0,9)	P=0,01
Dolovich L. et al., 2000 ³	4447	1,5	2,6	0,63 (0,37-1,05)	P=0,08
Van Den Belt A. et al., 2000 ⁴	4754	1,3	2,1	0,60 (0,39-0,93)	p<0,005
Quinlan D. et al., 2004 ⁵	1951	1,3	2,1	0,67 (0,36-1,27)	p<0,005

Примечание.

¹Lensing, A.W. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis [Text] / A.W. Lensing, M.H. Prins, B.L. Davidson [et al.] // Arch Intern Med. - 1995. - Vol. 155. - N 6. - P. 601 - 607.

²Siragusa, S. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis [Text] / S. Siragusa, B. Cosmi, F. Piovella [et al.] // Am J Med. - 1996. - Vol. 100. - N 3. - P. 269 - 277.

³Dolovich, L.R. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency [Text] / L.R. Dolovich, J.S. Ginsberg, J.D. Douketis [et al.] // Arch Intern Med. - 2000. - Vol. 160. - N 2. - P. 181 - 188.

⁴van Den Belt, A.G. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism [Text] / A.G. Van Den Belt, M.H. Prins, A. W. Lensing [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. - 2000. - Iss. 2. - CD001100.

⁵Quinlan, D.J. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of randomized, controlled trials [Text] / D.J. Quilman, A. McQuillan, J.W. Eikelboom // Ann Intern Med. - 2004. - Vol. 140. - P. 175 - 183.

В мета-анализе Erkens P. et al. (2010 год) также сравнивалась эффективность и безопасность НМГ и НФГ в лечении ВТЭО (Erkens P., Prins M.H., 2010). В мета-анализ было включено 23 клинических исследования, (n=9587). Тромботические осложнения возникли у 3,6% пациентов, получавших НМГ, у 5,3% - в группе

НФГ (отношение шансов (ОШ) 0,70, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,57-0,85). В группе НМГ отмечено уменьшение размера тромба у 53%, в группе НФГ - у 45% (ОШ 0,69, 95% ДИ 0,59-0,81). При оценке безопасности большие кровотечения наблюдались чаще у пациентов на фоне фармакотерапии НФГ (1,9%) по сравнению с НМГ (1,1%) (ОШ 0,58, 95% ДИ 0,40-0,83). Смертность составила 4,3% в группе НМГ и 5,8% в группе НФГ (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,63-0,93).

В рамках мета-анализа Erkens P. et al. дополнительно был проведен сравнительный субгрупповой анализ эффективности и безопасности НМГ и НФГ у пациентов с ТГВ (9 рандомизированных клинических исследований (РКИ), n=4451). В результате было показано статистически значимое снижение тромботических и геморрагических осложнений у пациентов, получавших НМГ (таблица 1.3).

Таблица 1.3. Результаты субгруппового анализа эффективности и безопасности НМГ и НФГ у пациентов с ТГВ в рамках мета-анализа Erkens P et al.

Конечные точки	НМГ, %	НФГ, %	Отношение шансов (95% ДИ)
Рецидив ВТЭО	3,6	6,3	0,57 (0,44-0,75)
Большие кровотечения	1,0	2,1	0,50 (0,29-0,85)
Смертность	3,3	5,3	

Назначение НФГ в фиксированных дозах является более эффективным и безопасным, чем назначение НФГ с последующим подбором дозы по результатам АЧТВ, на начальном этапе лечения ВТЭО и ТГВ в частности.

Мета-анализ Hoffmann P. et al. выявил, что риск больших кровотечений значительно выше при назначении эноксапарина в сравнении с другими антикоагулянтами у пациентов (n=11873) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) меньше 60 мл/мин (6,5% vs 3,93%, соответственно; относительный риск (ОР) 1,67; 95% ДИ 1,12-2,50; p=0,009) (Hoffmann P., Keller F., 2012). Сравнение безопасности эноксапарина у пациентов с СКФ<30 мл/мин и СКФ>30 мл/мин (n=15337) показало увеличение риска тяжелых кровотечений в 2,25 раз в группе больных с СКФ<30 мл/мин (4,72% vs 1,81%, соответственно; ОР 3,25; 95% ДИ

2,13-4,97; $p < 0,001$). Для пациентов с СКФ < 60 мл/мин в сравнении с СКФ > 60 мл/мин ($n = 19303$) отмечено увеличение риска больших кровотечений в 1,95 раз (5,53% vs 2,55%, соответственно; 95% ОР 1,95; 95% ДИ 1,66-2,29; $p < 0,001$).

Эффективность и безопасность фондапаринукса в лечении ТГВ и ТЭЛА на начальном этапе была изучена в двух крупных рандомизированных клинических исследованиях MATISSE DVT и MATISSE PE. Результаты обоих исследований показали, что фондапаринукс не уступает по эффективности и безопасности эноксапарину и НФГ при назначении пациентам с ТГВ и ТЭЛА (Buller H.R. et al., 2003; Buller H.R., 2004).

В настоящее время рекомендованные для лечения ТГВ препараты НМГ могут вводиться одно- или двукратно в сутки (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений, 2015). Опубликованный в 2013 году мета-анализ Bhutia S. et al. показал отсутствие статистически значимой разницы в частоте рецидивов ВТЭО (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,49-1,39; $p = 0,47$), уменьшении размеров тромба (ОШ 1,41; 95% ДИ 0,66-3,01; $p = 0,38$), смертности (ОШ 1,14; 95% ДИ 0,62-2,08; $p = 0,68$) и развитии больших кровотечений (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,40-1,45; $p = 0,41$) при назначении НМГ один или два раза в сутки. Однократное введение НМГ является эффективным и безопасным режимом терапии, как и введение препаратов 2 раза в сутки (Bhutia S., Wong P., 2013).

Таким образом, АКПД, применяемые для лечения ТГВ, представляют собой достаточно обширную группу ЛС, включающую как препараты с широко направленной антикоагулянтной активностью (НФГ), так и препараты направленного действия с преимущественной анти-Ха активностью (НМГ и фондапаринукс). Появление последних связано с более предсказуемым гипокоагуляционным эффектом и большей продолжительностью терапевтического действия, что позволяет использовать их в фиксированных дозах без рутинного лабораторного мониторинга. Однако терапия парентеральными гепаринами сопряжена с повышенным риском геморрагических

осложнений, частота больших кровотечений для НФГ варьирует от 1,9% до 4,7%, для НМГ - от 0,8% до 2,4%, достигая 4-7% у отдельных популяций пациентов.

1.2.3. Безопасность антикоагулянтов непрямого действия в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей

Для длительной терапии ТГВ применяются антикоагулянты непрямого действия (АКНД), которые представлены препаратами из группы антагонистов витамина К (АВК). В настоящее время АВК включают 10 ЛС, среди которых варфарин является самым распространенным и широко применяемым препаратом в мире (ATC/DDD Index 2016 [electronic resource]. - Available at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

Механизм действия АВК связан с неконкурентным блокированием субъединицы 1 витамин К эпоксид редуктазного комплекса (VKORC1), которая является обязательным элементом в системе рециркуляции витамина К в печени (рисунок 1.3) (Stehle S. et al., 2008; Rost S. et al., 2004; Sadler J.E., 2004).

Витамин К является кофактором в активации факторов свертывания II, VII, IX, X, нарушение рециркуляции которого приводит к блокаде синтеза данных факторов, что проявляется выраженной антикоагулянтной активностью. Кроме того, АВК блокируют образование антикоагулянтных протеинов С, S, Z.

Антикоагулянтный эффект варфарина характеризуется высокой вариабельностью действия, который определяется особенностями фармакокинетики и фармакодинамики, медленным началом действия, наличием значительного количества межлекарственных взаимодействий и генетической предрасположенности. Употребление в пищу продуктов, богатых витамином К, оказывают влияние на эффективность и безопасность терапии (Norwood D.A., Parke C.K., Rapra L.R., 2015). Кроме того, на фармакокинетику варфарина оказывает влияние сопутствующая патология и возраст пациентов (Hylek E.M., 2001; Limdi N.A. et al., 2010).

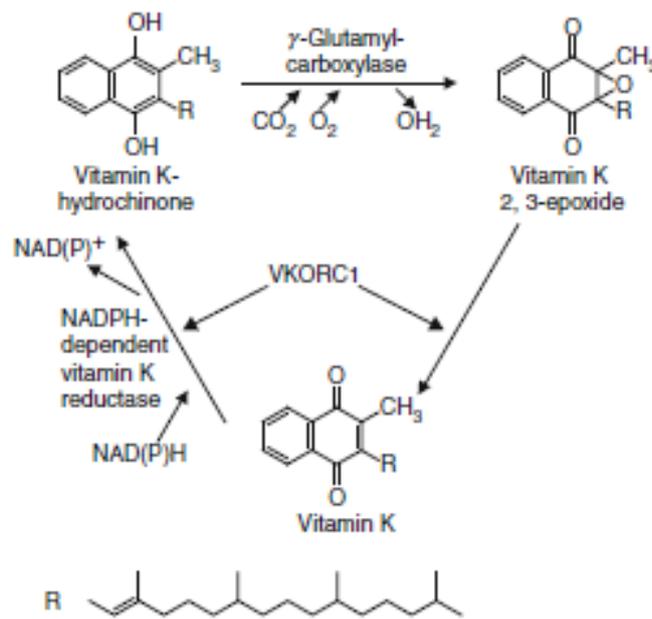


Рисунок 1.3. "Жизненный" цикл витамина К. (Stehle S. et al, 2008).

Примечание: NAD(P) - никотинаимдинуклеотидфосфат, NAD(P)H - восстановленная форма никотинаимдинуклеотидфосфат, R - неорганическая боковая цепь

Вследствие непредсказуемости эффекта АВК, их прием должен производиться при тщательном лабораторном мониторинге. Основным методом контроля терапии АКНД является протромбиновый тест, отражающий содержание VII, X, V факторов свертывания, а также протромбина и фибриногена. Потребность в унифицированном методе контроля антикоагулянтной терапии привела к тому, что с 1962 года началась процедура стандартизации протромбинового теста Международным комитетом по стандартизации в гематологии и Международным комитетом по тромбозу и гемостазу. И в 1983 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла международную стандартизованную схему протромбинового теста, которая стала называться международным нормализованным отношением (МНО) (Pooler L., 2004; ACCP (Chest), 2012).

Целевые значения МНО, определяющие оптимальное соотношение риск/польза при назначении АВК, были определены в исследованиях Ridker P.M. et al. и Kearon C. et al. Было показано преимущество стандартной терапии

варфарином (МНО 2,0-3,0) перед низкодозовой терапией (МНО 1,5-2,0) и плацебо (Ridker P.M., 2003; Kearon C., 2003).

На основании результатов приведенных исследований, современные отечественные и зарубежные рекомендации по лечению пациентов с ТГВ определяют целевое значение МНО при приеме варфарина 2,0-3,0, которое позволяет существенно снизить риск рецидива тромбоза в дальнейшем, а также избежать избыточной гипокоагуляции с развитием жизнеугрожающих кровотечений (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; ACCP (Chest), 2012; ESC, 2014).

При этом критически важно не только добиваться скорейшего достижения целевых значений МНО в начале подбора дозы, но и поддерживать эти значения на протяжении всего периода приема варфарина (Явелов И.С., 2015).

Одним из критериев эффективности и безопасности терапии АВК является показатель времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 (Time in Therapeutic Range, TTR), который определяется как процент времени, в течение которого у больного сохраняется целевое значение МНО. Нижний уровень, обеспечивающий эффективное лечение, составляет 60-65% времени. (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015; Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю., 2012)

Результаты зарубежных исследований показывают, что при лечении АВК показатель TTR в среднем составляет 60%, в то время как в остальные 40% имеет место гипо- или гиперкоагуляция (Johnson E.G. et al., 2011).

Исследование Fang M. et al., проведенное у пациентов с ТЭЛА, показало, что риск смерти в первый год после перенесенного тромбоэмболического события увеличивался в 3,8 раз при значении TTR 40-49%. В случае, если данный показатель был меньше 40%, отмечалось достоверное увеличение частоты летальных исходов в 8 раз (Fang M.C., 2013).

Мета-анализ Erkens P.M. et al., включивший в себя 40 клинических исследований с применением АВК для лечения ВТЭО у 26064 пациентов, выявил,

что TTR в первый месяц лечения составило 54%, со второго по третий месяц - 55,6%, с 4 по 12 - 75% (Erkens P.M. et al., 2012).

Недавно завершенные многоцентровые клинические исследования по лечению ВТЭО также выявили низкие значения TTR: в исследовании EINSTEIN-DVT значение TTR составило 57,7%, в исследовании EINSTEIN-PE - 62,7%, в исследовании RECOVER - 60%, в исследовании RECOVER II - 57% (EINSTEIN-DVT Investigators, 2010; EINSTEIN-PE Investigators, 2012; RE-COVER Study Group, 2009; RE-COVER II Trial Investigators, 2014).

В результатах отечественных исследований также выявлено крайне низкое значение TTR. В исследовании Хруслова М.В. и др., целью которого было наблюдение за пациентами с ТГВ, принимавшими АВК в течение 3 месяцев, отмечено среднее значение TTR 43% (Хруслов М.В. и др., 2014). По данным Калинина Р.Е. и др., среднее значение TTR у пациентов, принимавших варфарин в течение 6 месяцев, составило 54% (Калинин Р.Е. и др., 2015). Только исследование Суковатых Б.С. и др. показало достижение минимально приемлемого значения TTR 66% (Суковатых Б.С. и др., 2014).

Наличие непредсказуемого антикоагулянтного ответа на фоне приема варфарина, подтверждаемого необходимостью лабораторного контроля и низкими значениями TTR в клинических исследованиях, представляет собой основную проблему длительной терапии вследствие возможного развития геморрагических осложнений (Кропачева Е.С., 2009; ACCP (Chest), 2012; Nicolaidis A. et al., 2006).

Варфарин имеет узкий терапевтический диапазон фармакологической активности, в результате чего риск кровотечения остается повышенным даже при приеме в терапевтических дозах. Несмотря на наличие схем назначения препарата, частота развития его передозировки, как бессимптомной, так и осложненной развитием кровотечений в период подбора дозы остается высокой (Gorter J.W., 1999; Copland M. et al., 2001).

Согласно данным исследования White R.H. et al., в первый месяц лечения риск геморрагических осложнений на фоне терапии АВК выше в 3 раза. В течение трех месяцев после развития тромбоза количество больших кровотечений

составило 2,4%, что привело к повторной госпитализации пациентов (White R.H., 1999).

В проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании ISCOAT было показано, что средняя частота развития кровотечений у пациентов, получавших АВК, составила 7,6% пациенто-лет. Частота кровотечений у пациентов старше 70 лет статистически была выше (10,5% пациенто-лет; ОР 1,75; $p < 0,001$). Частота развития кровотечений в зависимости от значений МНО представлена в следующем виде: в группе с низкой интенсивностью антикоагулянтной терапии (МНО < 2) - 7,7% пациенто-лет; при значениях МНО 2,0-2,9 - 4,8% пациенто-лет; при значениях МНО 3,0-4,4, 4,5-6,9 и ≥ 7 соответственно составила 9,5%, 40,5% и 200% пациенто-лет (ОР для МНО больше 4,5 - 7,91; $p < 0,0001$) (Palareti G. et al., 1997).

Ряд наблюдательных исследований, посвященных безопасности назначения варфарина, выявил, что риск больших кровотечений составил 1,35 случаев на 100 пациенто-лет, из которых на долю внутричерепных кровоизлияний пришлось 0,23-0,7 случаев на 100 пациенто-лет (Go A.S. et al., 2003; Poli D. et al., 2009).

Ретроспективное наблюдение за пациентами, принимавшими АВК более 1 года, проведенное Khan F. et al., выявило, что частота возникновения всех кровотечений составила 10 случаев на 100 пациенто-лет, в том числе больших кровотечений - 5,2 случаев на 100 пациенто-лет. Результаты данного исследования отразили состояние проблемы безопасности терапии АВК в реальной клинической практике, поскольку наблюдение за пациентами осуществлялось в условиях антикоагулянтной клиники (Khan F., Datta Y.H., 2015).

Безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ВТЭО изучалась в нескольких клинических исследованиях, обобщая результаты которых было выявлено, что частота возникновения геморрагических осложнений варьировала от 0 до 16,7% (Levine M.N., 2001).

Ost D. et al. провели мета-анализ клинических исследований, оценивающий безопасность антикоагулянтной терапии в зависимости от длительности приема антикоагулянтов. Частота больших кровотечений у пациентов, получавших АВК,

составила 1,1 случаев на 100 пациенто-лет, в то время у пациентов, переставших принимать антикоагулянты, риск гемморрагических осложнений был вдвое ниже (0,6 случаев на 100 пациенто-лет) (Ost D. et al., 2005).

Мета-анализ Kearon С., посвященный длительной терапии ВТЭО, показал, что частота больших кровотечений на фоне назначения варфарина составляла 2,74% в год, среди которых на долю внутричерепных кровоизлияний приходилось 0,65% в год (Kearon С., 2004). Дальнейший анализ показал, что ожидаемая частота больших кровотечений, связанных с длительным приемом варфарина, составляет 0,5% в год у пациентов без предрасполагающих факторов и может превышать 4% в год при наличии многочисленных факторов риска (ACCP (Chest), 2012).

Риск возникновения внутричерепных кровоизлияний критически зависит от значений МНО: диапазон значений 3,5-4,0 достоверно увеличивает вероятность в 4,6 раза, при МНО больше 4 - в 8,8 раз (Hart R.G., Tonarelli S.B., Pearce L.A., 2005). Увеличение МНО на 1 единицу повышает риск внутричерепного кровоизлияния в 2 раза (Hylek E.M. et al., 1998). Суммарный риск внутричерепных кровотечений, по данным ряда авторов, варьирует от 0,1 до 3,7% в год (Levine M.N. et al., 2001).

Выраженность гипокоагуляционного эффекта варфарина также определяется генотипом пациента. Полиморфизмы CYP2C9 и субъединицы 1 VKORC1 определяют различия в величине индивидуальной поддерживающей дозы варфарина. Носители медленных аллельных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 и носители генотипа AA VKORC1 (G3673A) характеризуются повышенным риском развития кровотечений и эпизодов избыточной гипокоагуляции при меньшей величине поддерживающей дозы (Сычев Д.А., 2010).

Полученные данные относительно фармакогенетики варфарина привели к созданию специальных алгоритмов для расчета поддерживающей дозы варфарина, прогностическая значимость которых оценивалась в многочисленных клинических исследованиях. Однако, результаты опубликованного в 2014 году мета-анализа Stergiopoulos K. et al. (9 РКИ, n=2812) не показали преимуществ

фармакогенетического подхода к дозированию варфарина перед стандартной схемой его назначения (Stergiopoulos K., Brown D.L., 2014).

В исследовании Kimmel S. et al. (n=1015) генотипирование не улучшило результаты антикоагулянтной терапии в течение первых четырех недель терапии. Значение TTR составило 45,2% в группе фармакогенетического подхода и 45,4% в группе контроля (Kimmel S.E. et al., 2013).

В рекомендациях Американской коллегии торакальных хирургов назначение АВК для лечения и профилактики тромбозов не требует проведения рутинного фармакогенетического тестирования пациентам (ACCP (Chest), 2012).

Таким образом, недостатки терапии АВК и, в частности, варфарином (непредсказуемость эффекта и медленное начало действия, необходимость перекрестного применения с парентеральными антикоагулянтами и тщательного лабораторного контроля, узкая терапевтическая широта действия и коррекция дозы, риск взаимодействия с сопутствующей терапией и пищей) определили необходимость поиска молекул со схожим фармакологическим эффектом и привели к созданию нового класса лекарственных препаратов - новых пероральных антикоагулянтов (НОАК).

1.2.4. Безопасность ривароксабана в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей

В течение последних нескольких лет в мировом сообществе (в РФ в течение последних пяти лет) в лечении ВТЭО произошли существенные перемены, связанные с появлением нового класса препаратов, предназначенных для длительной антикоагулянтной терапии, - НОАК. Данная группа ЛС включает в себя прямые ингибиторы фактора IIa - дабигатрана этексилат (Прадакса, Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) и селективные ингибиторы фактора Ха - ривароксабан (Ксарелто[®], Байер Фарма АГ, Германия), аписабан (Эликвис,

Бристол-Майерс Сквибб Компани и Пфайзер Инк, США) и эдоксабан (Ликсиана, или Савайса, Даичи Санкио, Япония).

Ривароксабан, апиксабан и дабигатран в настоящее время зарегистрированы и одобрены в РФ, Европе и США для лечения и профилактики ВТЭО (в том числе и ТГВ). Эдоксабан по данному показанию разрешен к применению в США и Японии.

Эффективность и безопасность применения ривароксабана в лечении пациентов с ВТЭО изучалась с 2007 по 2011 годы в глобальной программе EINSTEIN, состоявшей из 3 рандомизированных многоцентровых клинических исследований: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, EINSTEIN-Extension (EINSTEIN-EXT), общее количество включенных пациентов составило 9477.

Целью исследований EINSTEIN-DVT (n=3449) и EINSTEIN-PE (n=4832) было оценить эффективность и безопасность ривароксабана в лечении пациентов с ТГВ и ТЭЛА соответственно. Главной гипотезой обоих исследований являлась равная эффективность ривароксабана и стандартной терапии (НМГ и АВК).

Основным критерием эффективности в обоих исследованиях явилось количество рецидивов ВТЭО, критерием безопасности - число больших и клинически значимых небольших кровотечений в соответствии с классификацией ISTH.

В исследовании EINSTEIN-DVT ривароксабан не уступал по эффективности АВК в лечении ТГВ (2,1% vs 3,0%, соответственно; ОР 0,68; 95% ДИ 0,44-1,04: $p < 0,001$) (EINSTEIN-DVT Investigators, 2010). Конечная точка безопасности зарегистрирована в 8,1% случаев в обеих группах. Результаты исследования EINSTEIN-DVT представлены в таблице 1.4.

Таблица 1.4. Результаты исследования EINSTEIN-DVT

Клинический исход	Ривароксабан, по (%)	Стандартная терапия, по (%)	ОР (95% ДИ)	Р-критерий
Эффективность				
Рецидив ВТЭО	36 (2,1)	51 (3,0)	0,68 (0,44-1,04)	<0,001
Безопасность				
Первый эпизод большого или клинически значимого небольшого кровотечения	139 (8,1)	138 (8,1)	0,97(0,76-1,22)	0,77
Большое кровотечение, из них	14 (0,8)	20 (1,2)	0,65(0,33-1,30)	0,21
С летальным исходом	1 (<0,1)	5 (0,3)		
Определенной локализации	3 (0,2)	3 (0,2)		
С снижением гемоглобина ≥ 20 г/л, трансфузией ≥ 2 доз эритроцитарной массы или цельной крови	10 (0,6)	12 (0,7)		
Клинически значимое небольшое кровотечение	126 (7,3)	119 (7,0)		

По результатам исследования EINSTEIN-PE, эффективность ривароксабана не уступала стандартной терапии (2,1% vs 1,8%, соответственно; ОР 1,12; 95% ДИ 0,75-1,68). Конечная точка безопасности зарегистрирована у 10,3% пациентов из группы ривароксабана и у 11,4%, получавших стандартную терапию (ОР 0,90; 95% ДИ 0,76-1,07; $p=0,23$). В группе ривароксабана достоверно реже развивались большие кровотечения, чем в группе НМГ/АВК (2,2% vs 1,1%, соответственно; ОР 0,49; 95% ДИ 0,31-0,79; $p=0,003$) (EINSTEIN-PE Investigators). Результаты исследования EINSTEIN-PE представлены в таблице 1.5.

Таблица 1.5. Результаты исследования EINSTEIN-PE

Клинический исход	Ривароксабан, по (%)	Стандартная терапия, по (%)	ОР (95% ДИ)	Р-критерий
Эффективность				
Рецидив ВТЭО	50 (2,1)	44 (1,8)	1,12(0,75-1,68)	0,003
Безопасность				
Первый эпизод большого или клинически значимого небольшого кровотечения	249 (10,3)	274 (11,4)	0,90(0,76-1,07)	0,23
Большое кровотечение, из них	26 (1,1)	52 (2,2)	0,49 (0,31-0,79)	0,003
С летальным исходом	2 (<1)	3 (0,1)		
Определенной локализации	7 (0,3)	26 (1,1)		
С снижением гемоглобина ≥ 20 г/л, трансфузией ≥ 2 доз эритроцитарной массы или цельной крови	17 (0,7)	26 (1,1)		
Клинически значимое небольшое кровотечение	228 (9,5)	235 (9,8)		

Объединенный анализ исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, проведенный Prins M.H. et al., показал схожую эффективность ривароксабана и стандартной терапии (2,1% vs 2,3%, соответственно; ОР 0,89; 95% ДИ 0,66-1,19) и достоверное снижение частоты больших кровотечений на 46% в группе ривароксабана (1,0% vs 1,7%, соответственно, ОР 0,54; 95% ДИ 0,37-0,79; $p=0,002$) (таблица 1.6) (Prins M.H. et al., 2013).

Таблица 1.6. Результаты объединенного анализа исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE

Клинический исход	Ривароксаб ан, по (%)	Стандартна я терапия, по (%)	ОР (95% ДИ)	Р- критерий
Эффективность				
Рецидив ВТЭО	86 (2,1)	95 (2,3)	0,89 (0,66-1,19)	p<0,001
Безопасность				
Первый эпизод большого или клинически значимого небольшого кровотечения	388 (9,4)	412 (10,0)	0,93(0,81-1.06)	P=0,27
Большое кровотечение, из них	40 (1,0)	72 (1,7)	0,54(0,37-0,79)	P=0,002
С летальным исходом	3 (<0,1)	8 (0,2)		
Определенной локализации	10 (0,2)	29 (0,7)		
С снижением гемоглобина ≥ 20 г/л, трансфузией ≥ 2 доз эритроцитарной массы или цельной крови	27 (0,7)	37 (0,9)		
Клинически значимое небольшое кровотечение	354 (8,6)	346 (8,4)		

Исследование EINSTEIN-EXT явилось продолжением исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, целью которого было оценить эффективность и безопасность ривароксабана для длительной вторичной профилактики ВТЭО у пациентов, перенесших эпизод ТГВ или ТЭЛА, в сравнении с плацебо. Полученные результаты показали, что длительная терапия ривароксабаном снижает риск рецидива ВТЭО на 82% и не сопровождается увеличением риска развития больших кровотечений (0,7% vs 0%, ривароксабан vs плацебо, соответственно, p=0,11) (Romualdi E., Donadini M.P., Ageno W., 2011).

В течение последних нескольких лет проводился ряд клинических исследований по изучению эффективности и безопасности других представителей из группы НОАК для лечения ВТЭО. После того, как были опубликованы

результаты исследований III фазы для дабигатрана, апиксабана и эдоксабана, появилась возможность сравнить их между собой в мета-анализах и систематических обзорах.

В 2015 году было опубликовано несколько мета-анализов, посвященных сравнению эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО.

Mantha S. et al. опубликовали в феврале 2015 года обзор, в котором провели не прямое сравнение представителей НОАК между собой (Mantha S., Ansell J., 2015). В работу были включены результаты 6 исследований III фазы НОАК в сравнении со стандартной терапией для лечения ТГВ или ТЭЛА: RECOVER I (дабигатран), RECOVER II (дабигатран), EINSTEIN-DVT (ривароксабан), EINSTEIN-PE (ривароксабан), AMPLIFY (апиксабан) и Hokusai-VTE (эдоксабан) (n=27126).

Для больших кровотечений был рассчитан ОР, представленный следующим образом: апиксабан vs дабигатран - 0,42 (95% ДИ 0,21-0,87; p=0,02); апиксабан vs ривароксабан - 0,57 (95% ДИ 0,29-1,15; p=0,12); апиксабан vs эдоксабан - 0,37 (95% ДИ 0,19-0,73; p<0,001); ривароксабан vs дабигатран - 0,74 (95% ДИ 0,42-1,30; p=0,30); ривароксабан vs эдоксабан - 0,64 (95% ДИ 0,38-1,08; p=0,10); эдоксабан vs дабигатран - 1,15 (95% ДИ 0,66-2,00; p=0,62). Полученные данные свидетельствуют о том, что риск больших кровотечений ниже при использовании апиксабана в сравнении с дабигатраном и эдоксабаном.

ОР для больших или клинически значимых небольших кровотечений также показал преимущество апиксабана перед другими НОАК: апиксабан vs дабигатран - 0,71 (95% ДИ 0,53-0,96; p=0,02); апиксабан vs ривароксабан - 0,47 (95% ДИ 0,37-0,61; p<0,001); апиксабан vs эдоксабан - 0,54 (95% ДИ 0,42-0,70; p<0,001); ривароксабан vs дабигатран - 1,50 (95% ДИ 1,17-1,92; p=0,001); ривароксабан vs эдоксабан - 1,15 (95% ДИ 0,95-1,39; p=0,16); эдоксабан vs дабигатран - 1,31 (95% ДИ 1,02-1,68; p=0,04).

В июне 2015 года был опубликован Кохрановский мета-анализ Robertson L. et al., посвященный оценке эффективности и безопасности прямых ингибиторов тромбина (3 РКИ: 2 РКИ по дабигатрану, 1 РКИ по ксимелагатрану) и

пероральных ингибиторов фактора Ха (8 РКИ: 4 по ривароксабану, 2 по апиксабану и 2 по эдоксабану) в лечении ТГВ (n=27945) (Robertson L., Kesteven P., McCaslin J.E., 2015). Мета-анализ трех исследований (7596 пациентов), сравнивающий прямые ингибиторы тромбина со стандартной терапией не показал статистически достоверной разницы в частоте рецидивов ВТЭО, ТГВ, фатальной и нефатальной ТЭЛА. Однако, при назначении прямых ингибиторов тромбина риск кровотечений был значимо ниже (ОР 0,68; 95% ДИ 0,47-0,98).

Мета-анализ восьми исследований по ингибиторам Ха фактора показал отсутствие разницы в частоте возникновения рецидивов ВТЭО в сравнении со стандартной терапией (ОР 0,89; 95% ДИ 0,73-1,07) (Robertson L., Kesteven P., McCaslin J.E., 2015). Ингибиторы Ха фактора ассоциировались с низкой частотой рецидивов ТГВ (ОР 0,75; 95% ДИ 0,57-0,98). Частота фатальной и нефатальной ТЭЛА была одинаковой для обеих групп. Применение ингибиторов фактора Ха характеризовалось снижением риска возникновения кровотечений (ОР 0,57; 95% ДИ 0,43-0,76).

В итоге, назначение ингибиторов фактора Ха, в частности ривароксабана, в лечении ТГВ связано не только со снижением частоты рецидивов тромбоза, но и с благоприятным профилем безопасности, что приводит к снижению геморрагических осложнений.

В дальнейшем, Robertson L. et al. провели мета-анализ РКИ по оценке эффективности прямых ингибиторов тромбина (RECOVER, RECOVER-II) и ингибиторов фактора Ха (EINSTEIN-PE, AMPLIFY, HOKUSAI VTE) в терапии ТЭЛА (n=7897) (Robertson L., Kesteven P., McCaslin J.E., 2015). Анализ показал отсутствие разницы в эффективности ингибиторов тромбина и стандартной терапии в профилактике рецидивов ТЭЛА, ТГВ и ВТЭО в общем. Частота больших кровотечений также была сопоставимой (ОР 0,50; 95% ДИ 0,15-1,68).

Ингибиторы Ха фактора свертывания оказались более или менее эффективными в предупреждении рецидивов ВТЭО (ОР 0,85; 95% ДИ 0,63-1,15) и ТГВ (ОР 0,72; 95% ДИ 0,39-1,32). Риск возникновения больших кровотечений также был сопоставим (ОР 0,97; 95% ДИ 0,591,62).

Таким образом, эффективность и безопасность применения ривароксабана в лечении пациентов с ВТЭО и, в частности, ТГВ не вызывает сомнений, что было подтверждено результатами крупных РКИ. Однако, жесткость протоколов исследований создает ограничения по включению пациентов, в результате чего возникают трудности в экстраполяции полученных результатов на повседневную клиническую практику. С целью обеспечить воспроизводимость результатов РКИ создаются наблюдательные программы (регистры) для получения достоверных данных на большей популяции больных.

1.3. Регистры пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями

В настоящее время медицинское сообщество идет по пути совершенствования оказания медицинской помощи, что выражается в повышении эффективности и безопасности лечения, стандартизации предоставляемых услуг и систем здравоохранения в целом. Появление регистров позволяет решать данные задачи. Моно- и полинозологические регистры создаются для изучения реальной клинической практики в области конкретных заболеваний. В ходе ведения таких регистров оцениваются реальное время заболевания, эффективность различных схем терапии, динамика показателей пациентов и исходов заболевания.

Оценка безопасности терапии в ходе продолжительных обсервационных исследований, фиксирующаяся в регистре пациентов, является более показательной и рациональной, чем оценка в ходе сравнительно краткосрочных клинических исследований (Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В., 2011).

Для пациентов с ВТЭО в настоящее время в мире ведутся следующие регистры (Thrombosis Adviser [electronic resource]. - Available at <https://www.thrombosisadviser.com/en/real-life-evidence/venous-thromboembolism-vte/>):

- XAMOS - Ривароксабан в профилактике послеоперационных осложнений после замены коленного или тазобедренного сустава;
- GLORY - Глобальный регистр по ортопедии;
- IMPROVE - Международный регистр по медицинской профилактике ВТЭО;
- ENDORSE - Регистр по оценке риска ВТЭО у пациентов в отделениях интенсивной терапии;
- RIETE - Регистр пациентов с ВТЭО;
- GARFIELD-VTE - Глобальный регистр антикоагулянтной терапии у пациентов с ВТЭО;
- XALIA - Применение ривароксабана для начальной и длительной терапии пациентов с ВТЭО;
- PREFER in VTE - Регистр пациентов с ВТЭО в Европе;
- Dresden NOAC Registry - Регистр пациентов, получающих НОАК;
- Территория безопасности - Российский регистр по профилактике ВТЭО у хирургических больных

Регистры XAMOS и GLORY посвящены оценке соотношения риск/польза использования ривароксабана в сравнении со стандартной терапией у ортопедических пациентов, которым были проведены операции по замене тазобедренного или коленного суставов (Turpie A.G. et al., 2014; Anderson F.A. et al., 2010).

Оценка риска развития ВТЭО у госпитализированных в отделения интенсивной терапии пациентов и назначения соответствующей терапии проводилась в регистрах IMPROVE и ENDORSE (Decousus H. et al., 2011; Bergmann J.F., et al., 2010).

В наблюдательную программу GARFIELD-VTE осуществляется набор пациентов для оценки эффективности, безопасности и клинических исходов антикоагулянтной терапии у пациентов с ВТЭО в более, чем в 20 странах мира

(GARFIELD-VTE: Global Anticoagulant Registry in the FIELD [electronic resource]. - Available at <http://www.tri-london.ac.uk/garfield-vte>).

Регистр PREFER in VTE направлен на оценку антикоагулянтной терапии, качества жизни пациентов с ВТЭО и экономического ущерба от заболевания.

Наиболее показательными с точки зрения безопасности назначаемой антикоагулянтной терапии являются регистры RIETE, Dresden NOAC и XALIA.

Набор пациентов в регистр RIETE начался в 2001 году, и к 2004 году было включено 6361 пациент. У 2,7% пациентов (n=170) развился эпизод большого кровотечения: 41% - желудочно-кишечное кровотечение, 35% - внутричерепное кровоизлияние и 24% другой локализации. Многофакторный анализ показал, что ОШ для фатального кровотечения (6,4; 95% ДИ 2,6-15) и фатальной рецидивирующей ТЭЛА (4,5; 95% ДИ 1,3-14) было значительно выше у пациентов, перенесших большое кровотечение в течение 30 дней (Tzoran I., Brenner B., Papadakis M., 2014; Nieto J.A. et al., 2005).

К 2005 году у 10526 пациентов определена зависимость частоты развития кровотечения от клиренса креатинина (КК). Риск фатального кровотечения для пациентов с КК >60 мл/мин, 30-60 мл/мин и <30 мл/мин составил 0,2%, 0,3% и 1,2% соответственно (Monreal M et al., 2006).

В 2011 году в регистре находилось 16199 пациентов, среди которых было определено влияние возраста на риск кровотечений. Методом многофакторного анализа выявлено, что летальный исход вследствие кровотечения в первые 3 месяца терапии увеличивался на 63% на каждые 10 лет жизни (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,12-1,67) (Munoz-Torrero J.F. et al., 2011).

В регистре Dresden NOAC анализировались частота, тактика ведения и клинические исходы ривароксабан-ассоциированных кровотечений (Beyer-Westendorf J. et al., 2014). В данный регистр с 2011 по 2013 годы было включено 2346 пациентов, из которых 1776 пациентов (75,7%) получали ривароксабан: 1200 (67,5%) для профилактики фибрилляции предсердий (ФП) и 575 (32,4%) для лечения ВТЭО.

Всего было зарегистрировано 1082 случая кровотечений, из которых на долю малых кровотечений пришлось 637 случаев (85,9%), на долю клинически значимых небольших кровотечений – 379 событий (35%), большие кровотечения случились у 66 пациентов (6,1%).

Анализ безопасности применения ривароксабана у пациентов с ВТЭО показал, что частота больших кровотечений составила 4,1% (95% ДИ 2,5-6,4) на 100 пациенто-лет, частоты клинически значимых небольших кровотечений – 17,2% (95% ДИ 13,5 – 21, 6) на 100 пациенто-лет, малых кровотечений – 37,8% (95% ДИ 31,8-44,6) на 100 пациенто-лет и всех геморрагических событий – 59,6% (95% ДИ 51,7-68,4) на 100 пациенто-лет.

Наблюдательная программа XALIA представляет собой многоцентровое, международное, проспективное, неинтервенционное исследование эффективности и безопасности применения ривароксабана в сравнении со стандартной терапией для лечения ТГВ (Ageno W. et al., 2016).

С 2012 по 2014 годы в регистр было включено 5142 больных. При оценке безопасности группу ривароксабана составило 2619 пациентов и группу стандартной терапии – 2149 пациентов. В группе ривароксабана пациенты были моложе, и количество больных с онкологией и сопутствующей ТЭЛА было меньше, чем в группе стандартной терапии. С учетом поправки на данные различия, частота больших кровотечений у больных, получавших ривароксабан составила 0,8% (19/2505), у больных на стандартной терапии – 2,1% (42/2010). Скорректированное по показателю склонности соотношение рисков (СР) было равно 0,77 (95 % ДИ, 0,40-1,50), $p=0,44$.

Частота рецидивов тромбоемболий составила 1,4% и 2,3% для ривароксабана и стандартной терапии соответственно (скорректированное по показателю склонности СР 0,91; 95% ДИ 0,54-1,54; $p=0,72$).

Было подсчитано, что с каждым годом частота больших кровотечений и рецидивов ВТЭО у пациентов, получавших ривароксабан или стандартную терапию, увеличивалась на 1,2% vs 3,4% и 2,4% vs 3,9% соответственно.

Регистр XALIA явился первым крупным проспективным исследованием среди НОАК, подтвердившим результаты исследования III фазы EINSTEIN-DVT относительно низкого риска геморрагических и тромбоземболических событий в лечении ТГВ, что позволило экстраполировать полученные данные клинического исследования в повседневную клиническую практику.

Появление регистров сделало возможным систематизировать информацию относительно эффективности и безопасности ЛС в терапии определенных заболеваний, подтвердить результаты крупных РКИ с целью применения полученных данных в реальной клинической практике и определить возможность оказания более эффективной помощи на всех уровнях организации здравоохранения.

Однако риск развития геморрагических осложнений у пациентов с ВТЭО остается существенной проблемой безопасности антикоагулянтной терапии. Определение вероятности возникновения кровотечений привело к разработке специальных прогностических шкал, основной задачей которых было оптимизировать применение антикоагулянтов в лечении ВТЭО с сохранением благоприятного соотношения риск/польза.

1.4. Применение прогностических шкал для оценки риска развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии

В течение последних двух десятилетий появилось достаточное количество прогностических шкал для оценки риска геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, что связано с длительным приемом антикоагулянтных препаратов, увеличением числа амбулаторной выписки рецептов (так в США выписка увеличилась в 1,45 раз за период с 1998 год по 2004 год) (Wysowski D.K., Nourjah P., Swartz L., 2007). Ценность данных шкал заключается в определении оптимального соотношения риск/польза от назначения антикоагулянтных

препаратов в конкретной клинической ситуации и повышении безопасности терапии (Donze J. et al., 2012).

В настоящее время доступны следующие шкалы для пациентов с ВТЭО: шкала Landefeld C.S. et al. (Landefeld C.S., 1989), Beyth R.J. et al. (Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld C.S., 1998), Kuijer P.M. et al. (Kuijer P.M. et al., 1999), Ruiz-Gimenez N. et al. (Ruiz-Gimenez N. et al., 2008), OBRI (Beyth R.J., Quinn L.M., Landefeld C.S., 1998), Shireman T.I. et al. (Shireman T.I. et al., 2006), HEMORR2HAGES (Gage B.F., 2006), RIETE (Ruiz-Gimenez N. et al., 2008), HAS-BLED (Pisters R. et al., 2010), ATRIA (Fang M.C. et al., 2011), ACCP (Chest, 2012).

В исследовании Piovella C. et al. оценивалась предсказательная ценность валидированных клинических шкал Landefeld C. et al., Beyth R. et al., Ruiz-Gimenez N. et al. и Kuijer P. et al. у пациентов с ВТЭО, включенных в регистр RIETE. Однако, результаты показали низкую способность этих шкал предсказывать риск кровотечений, что существенно ограничивает их использование в повседневной клинической практике (Piovella C. et al., 2014).

Riva N. et al. провели внешнюю валидацию доступных шкал по оценке риска развития геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших кровотечений) у пациентов, получавших длительную терапию АВК для лечения ВТЭО (Riva N. et al., 2014). В исследование было включено 8 шкал: OBRI, Kuijer P et al., Shireman T et al., HEMORR2HAGES, RIETE, HAS-BLED, ATRIA и ACCP (общее количество пациентов 681). Большие кровотечения возникли у 13 пациентов (1,9%; 95% ДИ 1,1-3,3), клинически значимые небольшие – у 37 пациентов (5,4%; 95% ДИ 3,9-7,5), частота возникновения составила 2,60/100 пациенто-лет и 7,39/100 пациенто-лет соответственно.

После проведенного сравнения всех шкал было показано, что шкала HAS-BLED обладала наибольшей прогностической ценностью по предсказанию геморрагических осложнений в течение первых трех месяцев терапии (площадь под кривой, area under curve, AUC составила 0,68; 95% ДИ 0,59-0,78). В последующие месяцы терапии прогностическая значимость шкалы ACCP была наивысшей (AUC 0,61; 95% ДИ 0,51-0,72).

Шкалы HAS-BLED и АССР показали высокую чувствительность (93,6%; 95% ДИ 81,4-98,3, для обеих шкал), высокую отрицательную прогностическую ценность (97,9%; 95% ДИ 93,6-99,5 и 97,8%; 95% ДИ 93,2-99,4, соответственно) и низкую отрицательную степень правдоподобия (0,27; 95% ДИ 0,09-0,81 и 0,28; 95% ДИ 0,09-0,86, соответственно), поскольку только у 2% пациентов с низким риском геморрагических осложнений возникли кровотечения.

Полученные данные позволяют использовать шкалы HAS-BLED и АССР для оценки риска геморрагических осложнений в повседневной практике. Для российской популяции больных наиболее приемлемой является шкала HAS-BLED, поскольку она переведена на русский язык, является валидизированной и широко применяется в российских клинических исследованиях (Морева О.В. и др., 2015; Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Курбанов Р.Д., 2013; Диагностика и лечение фибрилляции предсердий, 2013).

В 2016 году Di Nisio M. et al. опубликовали результаты исследования, целью которого было идентифицировать факторы риска больших кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан или стандартную антикоагулянтную терапию (эноксапарин/АВК) для лечения ВТЭО, включенных в исследования III фазы EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE (Di Nisio M., Ageno W., Rutjes A.W., 2016).

С учетом разной схемы применения ривароксабана в лечении ВТЭО (первые 3 недели по 15 мг 2 раза в день, затем 20 мг 1 раз в день), авторы определяли значимость факторов риска в течение первых трех недель терапии и четвертой недели до окончания приема препаратов.

8219 пациентов было включено в многофакторный анализ риска геморрагических осложнений в первые три недели антикоагулянтной терапии (таблица 1.7).

Таблица 1.7. Факторы риска больших кровотечений в первые три недели терапии

Переменные	Соотношение рисков (95% ДИ)
Антикоагулянтная терапия	
Ривароксабан vs Эноксапарин/АВК	0,43 (0,23-0,80)
Активный онкологический процесс	3,47 (1,79-6,70)
Гемоглобин, мг/дл	0,72 (0,62-0,84)
Расовая принадлежность	
Негроидная vs Европейская	3,26 (1,15-9,23)
Монголоидная vs Европейская	1,01 (0,38-2,71)
Другая vs Европейская	1,78 (0,87-3,65)
Одновременный прием антитромбоцитарных препаратов и/или НПВС*	2,07 (1,12-3,82)
Вес, каждые 100 кг	18,56 (1,81-190,6)
Вес 1/(Вес на каждые 100 кг) ²	1,69 (1,01-2,80)
Клиренс креатинина [#]	0,62 (0,42-0,91)

Примечание. * vs без сопутствующей терапии, [#] Функция почек определялась как нормальная (КК \geq 80 мл/мин, 3 балла), легкая почечная недостаточность (КК 50-79 мл/мин, 2 балла), умеренная почечная недостаточность (КК 30-49 мл/мин, 1 балл), тяжелая почечная недостаточность (КК $<$ 30 мл/мин). НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

Использование ривароксабана ассоциировалось с меньшим риском развития больших кровотечений в сравнении со стандартной терапией (эноксапарин/АВК) (СР 0,43; 95% ДИ 0,23-0,80). Наличие активного онкологического процесса и принадлежность к негроидной расе также были связаны с повышенным риском возникновения больших кровотечений.

Также отмечалась обратная зависимость между риском кровотечения и концентрацией гемоглобина и функцией почек. Одновременное применение антитромбоцитарных препаратов и/или НПВС удваивало риск геморрагических осложнений. Анализ не показал статистически значимой связи между большими кровотечениями и возрастом, стадиями почечной недостаточности и весом.

В таблице 1.8 представлены переменные, связанные с большими кровотечениями после первых трех недель терапии.

Таблица 1.8. Факторы риска больших кровотечений после первых трех недель терапии

Переменные	Соотношение рисков (95% ДИ)
Антикоагулянтная терапия	
Ривароксабан vs Эноксапарин/АВК	0,60 (0,37-1,00)
Возраст, каждые 10 лет	1,45 (1,22-1,74)
Гемоглобин, мг/дл	0,66 (0,53-0,81)
Мужской пол, если гемоглобин 12 мг/дл	1,40 (0,78-2,52)
Гемоглобин у мужчин, мг/дл	1,31 (0,98-1,74)
Расовая принадлежность	
Негроидная vs Европеидная	3,93 (1,42-10,86)
Монголоидная vs Европеидная	1,11 (0,44-2,82)
Другая vs Европеидная	1,74 (0,98-3,07)
Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе	1,74 (0,91-3,33)

Применение ривароксабана приводило к меньшему риску геморрагических осложнений в сравнении со стандартной терапией (СР 0,60; 95% ДИ 0,37-1,00). Частота больших кровотечений увеличивалась на 45% на каждые 10 лет жизни. Уровень гемоглобина и риск кровотечений характеризовался обратной зависимостью. Отмечалась схожая тенденция по гендерной принадлежности ($p=0,0663$). Пациенты обоих полов имели одинаковый риск кровотечений, если значения гемоглобина превышали 12 мг/дл. В сравнении с европеоидами, риск кровотечений почти в 4 раза был выше у представителей негроидной расы.

Риск геморрагических осложнений в течение всего приема антикоагулянтов представлен в таблице 1.9.

Таблица 1.9. Факторы риска больших кровотечений в течение всего периода терапии

Переменные	Соотношение рисков (95% ДИ)
Антикоагулянтная терапия	
Ривароксабан vs Эноксапарин/АВК	0,50 (0,34-0,74)
Активный онкологический процесс	2,49 (1,54-4,03)
Гемоглобин, мг/дл	0,65 (0,56-0,75)
Мужской пол, если гемоглобин 12 мг/дл	1,05 (0,65-1,71)
Гемоглобин у мужчин, мг/дл	1,37 (1,11-1,70)
Расовая принадлежность	
Негроидная vs Европеидная	2,84 (1,17-1,52)
Монголоидная vs Европеидная	1,03 (0,51-2,07)
Другая vs Европеидная	1,54 (0,97-2,44)
Одновременный прием антитромбоцитарных препаратов и/или НПВС*	1,75 (1,16-2,64)
Возраст, каждые 10 лет	1,33 (1,17-1,52)
Вес, каждые 100 кг	3,24 (0,45-23,26)
Вес 1/(Вес на каждые 100 кг) ²	1,48 (0,99-2,21)
Наличие ТЭЛА (да или нет)	1,48 (0,97-2,27)

Примечание. * vs без сопутствующей терапии.

Активный онкологический процесс, негроидная раса, сопутствующая терапия антитромбоцитарными препаратами и/или НПВС связаны с повышенным риском возникновения больших кровотечений. Риск геморрагических осложнений был ниже при использовании ривароксабана (СР 0,50; 95% ДИ 0,34-0,74). Обратная зависимость была характерна для концентрации гемоглобина в общей популяции, отмечалось статистически значимое влияние значения гемоглобина у мужчин и женщин ($p=0,0041$).

Каждые 10 лет жизни увеличивали риск больших кровотечений на 33%. Кроме того, риск геморрагических осложнений был выше у пациентов с дефицитом веса (меньше 50 кг).

Данная работа является одной из первых, в которой авторы попытались определить риск возникновения геморрагических осложнений не только для стандартной терапии ВТЭО (НМГ/АВК), но и для представителя НОАК - ривароксабана. Необходимо проведение дальнейших исследований по созданию прогностических шкал для новых антикоагулянтов с учетом их широкого применения в современной фармакотерапии венозных тромбозов для использования в повседневной клинической практике.

Таким образом, представленные исследования показывают необходимость применения прогностических шкал для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с ВТЭО и ТГВ, получающих антикоагулянтную терапию. Появление в стандартах лечения НОАК и, в частности, ривароксабана открывает новые возможности в оптимизации фармакотерапии ТГВ и повышении ее безопасности.

Однако, в РФ в настоящее время пока отсутствуют данные исследований по оценке риска развития геморрагических осложнений у пациентов с ТГВ. Данное обстоятельство послужило основанием для выбора темы, формулирования основной цели исследования и определения задач для ее достижения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общие принципы проведения исследования

2.1.1. Условия проведения исследования

Работа выполнена на базе кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ и клинической аллергологии ФУВ ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор и заведующий кафедрой - академик РАН, д.м.н., профессор В.И. Петров) в сотрудничестве с отделениями сосудистой хирургии ГБУЗ "Волгоградская областная клиническая больница №1" и ГУЗ "Городская клиническая больница скорой медицинской помощи №25" в соответствии с перспективным планом научно-исследовательских работ.

2.1.2. Этические аспекты проведения исследования

Данное исследование выполнено в соответствии с законодательными и нормативными требованиями, а также с общими принципами, изложенными в Международных этических правилах проведения биомедицинских исследований с участием человека (Совета международных научных организаций, 2002 год), в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики (Международной конференции по гармонизации, 1996 год), правилами публикации наблюдательных эпидемиологических исследований (STROBE, 2008 год), с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (ВМА) (редакция, одобренная 64-ой Генеральной Асамблеей ВМА, Форталеза, Бразилия, октябрь 2013 года), с протоколом, с директивой Международной конференции по гармонизации о надлежащей клинической практике, а также в соответствии с соответствующими нормативными требованиями и законами РФ:

- Конституцией РФ;
- Федеральным законом от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации";
- Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств";
- Национальным стандартом РФ ГОСТ Р 52379-2005 "Надлежащая клиническая практика" (утв. приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27.09.2005 № 232-ст.);
- Руководством по проведению клинических исследований лекарственных средств (Том I, 2012 год).

Участие субъектов в исследовании было добровольным. Пациент имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии.

Все основные документы исследования были предоставлены в Региональный независимый этический комитет (РНЭК) согласно установленной процедуре (протокол № 185-2013 заседания РНЭК от 25 октября 2013 года). Утвержденный протокол исследования не содержал замечаний, изменений и дополнений.

Гарантом соблюдения этических норм при проведении исследования выступали: РНЭК и подписание пациентом Формы информированного согласия Информационного листка пациента.

2.1.3. Персональные данные и конфиденциальность

Личная медицинская информация о пациентах, полученная в ходе исследования, расценивалась как конфиденциальная и не разглашалась третьим лицам.

Каждому пациенту присваивался идентификационный номер для сохранения конфиденциальности его данных при передаче информации о

нежелательных явлениях или других данных, связанных с процедурами исследования.

Пациентам обеспечивалась анонимность в ходе исследования. В индивидуальной регистрационной карте (ИРК) пациенты идентифицировались только по присвоенным идентификационным номерам.

Все лица, вовлеченные в проведение исследования, относились к полученной информации о пациентах, а также к информации о настоящем исследовании как конфиденциальной.

2.2. Дизайн исследования

2.2.1. Этапы и методы исследования

Исследование выполнялось в три этапа:

первый этап - одномоментное описательное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации;

второй этап - аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений о неблагоприятной побочной реакции (НПР);

третий этап - простое открытое сравнительное рандомизированное исследование в параллельных группах.

2.2.2. Фармакоэпидемиологическое исследование оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

Выполнено одномоментное описательное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование методом ретроспективного анализа данных первичной медицинской документации (форма 003/у) стационарных

больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей с целью оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии.

Проанализированы данные, полученные из Территориального фонда Обязательного медицинского страхования (ТФОМС) Волгоградской области по количеству страховых случаев оказания стационарной медицинской помощи взрослому населению с основными диагнозами по международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): I80.1 (флебит и тромбофлебит бедренной вены), I80.2 (флебит и тромбофлебит других глубоких сосудов нижних конечностей), I80.3 (флебит и тромбофлебит нижних конечностей неуточненный) за период с 01.01.2012 г по 31.12.2012 г.

Материалом для исследования послужили истории болезней (ИБ) пациентов с диагнозом ТГВ, находившихся на стационарном лечении в лечебно-профилактических учреждениях Волгограда за исследуемый период.

Специально разработанную ИРК заполняли на каждую вторую ИБ госпитализированных пациентов, отобранную случайным образом.

В исследование включались ИБ пациентов старше 18 лет с первичным ТГВ одно- и/или двусторонней локализации, подтвержденный клинически и/или по данным компрессионного дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей.

В ИРК указывались демографические характеристики пациента (пол, возраст), длительность госпитализации, диагноз (основной, осложнения основного и сопутствующий), факторы риска ВТЭО, данные инструментальных исследований (компрессионное дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей), дополнительных методов обследования, консультации смежных специалистов и рекомендации при выписке.

В каждой ИРК детально отображалась вся лекарственная терапия, указанная в листах назначений:

1. международное непатентованное наименование (МНН) лекарственного средства (ЛС);
2. торговое наименование (ТН);

3. лекарственная форма;
4. разовая/ суточная доза ЛС;
5. кратность приема;
6. продолжительность терапии (дата назначения и отмены).

Среди лабораторных показателей гемостаза фиксировались следующие параметры:

1. количество тромбоцитов в общем анализе крови (ОАК);
2. время свертывания крови (ВСК);
3. протромбиновое время и протромбиновый индекс (ПТИ);
4. активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
5. МНО.

В ИРК фиксировали все внесенные изменения в фармакотерапию в зависимости от показателей лабораторных тестов.

Эффективность терапии НМГ и АВК анализировали на основании следующих критериев:

1. кратность назначения НМГ;
2. суточная доза НМГ и АВК и ее титрация;
3. достижение целевых значений АЧТВ в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы при назначении парентеральных антикоагулянтов;
4. достижение терапевтического диапазона МНО 2,0-3,0 для пероральных антикоагулянтов;
5. время достижения целевого МНО (длительность этапа подбора дозы);

Неэффективность терапии определялась как количество значений МНО ниже терапевтического диапазона (менее 2,0).

Безопасность парентеральных и пероральных антикоагулянтов оценивали по следующим показателям:

1. частота развития кровотечений (на основании данных медицинской документации);
2. частота и количество выхода значений АЧТВ выше 2,5 раз от верхней границы нормы;

3. частота и количество значений МНО больше 3,0.

2.2.3. Мониторинг безопасности антитромботической терапии методом спонтанных сообщений

На втором этапе проведено аналитическое описательное фармакоэпидемиологическое исследование методом спонтанных сообщений с целью анализа частоты и структуры НПР или неэффективности ЛС, зарегистрированных в Волгоградской области за период с 2010 по 2015 года.

Проанализированы карты-извещения о подозреваемой НПР или неэффективности ЛС, предоставленные Волгоградским региональным центром мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦМБЛС) за исследуемый период (руководитель - д.м.н. Смушева Ольга Николаевна).

Приказом Министерства здравоохранения Волгоградской области и Государственного бюджетного учреждения высшего профессионального образования Волгоградский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России от 22.01.2010 №91/68-КМ «О создании регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Волгоградской области» в феврале 2010 года в регионе начал функционировать РЦМБЛС с целью повышения безопасности и эффективности фармакотерапии населения.

Сообщения о возникших НПР поступали в РЦМБЛС как от практикующих врачей города и области, так и от представителей фармацевтических компаний. Информация вносилась в карты-извещения, рекомендованные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, в соответствии с основными регламентирующими документами лекарственной безопасности в РФ: Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и Приказом Минздравсоцразвития РФ № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных

препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций» (приложение 1).

Для анализа отобраны карты, в которых в качестве ЛС, вызвавших НПР или неэффективность терапии, были антитромботические средства (код по анато-терапевтической-химической (АТХ) классификации лекарственных препаратов для медицинского применения В01А) и гепарины, или гепариноиды для местного применения (код АТХ С05ВА).

В ходе данного исследования анализировались следующие показатели:

1. информация о пациенте: возраст, пол, вес, нарушение функции печени и/или почек, аллергологический анамнез;
2. ЛС, предположительно вызвавшее НПР: наименование (МНН, ТН), производитель, дозировка, способ применения, дата начала и окончания приема, показание к применению;
3. описание НПР: вид, локализация, тяжесть, характеристика;
4. данные дополнительных инструментальных и лабораторных методов исследования;
5. предпринятые меры: отмена подозреваемого лекарственного препарата (ЛП), отмена сопутствующей терапии, медикаментозное лечение, немедикаментозное лечение;
6. лекарственная терапия НПР;
7. исход развития НПР: выздоровление, улучшение состояния, состояние без динамики, инвалидность, смерть;
8. предвиденность НПР;
9. степень серьезности;
10. степень достоверности причинно-следственной связи «НПР-ЛС»

Степень серьезности НПР оценивалась следующим образом: серьезной считалась НПР, приведшая:

- к смерти,
- к врожденным аномалиям или порокам развития,
- представляющая собой угрозу жизни,

- требующая госпитализации,
- приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности.

Для оценки достоверности причинно-следственной связи были использованы классификация и критерии, рекомендованные ВОЗ. Согласно этой классификации, существует 6 степеней достоверности причинно-следственной связи «НПР–ЛС» (приложение 2).

Для оценки причинно-следственной связи «НПР–ЛС» использовался алгоритм Naranjo, рекомендованный ВОЗ и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (приложение 3).

Степень достоверности причинно-следственной связи «ЛС-НПР» оценивалась по алгоритму Наранжо, в соответствии с которым при сумме баллов >9 связь развития НПР с приемом препарата расценивалась как «достоверная», от 5 до 8 баллов – «вероятная», 1- 4 балла – «возможная», <0 – «сомнительная».

Тип НПР определялся с помощью классификации Rawlins M.D., 1997; Dollery C.T., Rawlins M.D., 1987; Edwards I.R., Aronson J.K., 2000.

Тип А – предсказуемые, дозозависимые реакции, связанные с фармакологическими свойствами ЛС, к которым относятся токсичность, особенно при использовании высоких доз, вторичные, фармакодинамические НПР, связанные с механизмом действия препарата, и токсичность, связанная с лекарственным взаимодействием. Клиническое проявление НПР зависит от основного заболевания. Усиление терапевтического ответа возможно при нарушении функции печени и почек и наличии сопутствующей патологии, способной генетически детерминировать особенности лекарственного метаболизма и обменные процессы пациента.

Тип В – непредсказуемые, дозозависимые, не связанные с фармакологическим действием ЛС. В основе патогенеза таких НПР лежит индивидуальная чувствительность человека – лекарственная непереносимость, идиосинক্রазия, аллергические и псевдоаллергические реакции.

Тип С – НПР, возникающие при длительном приеме ЛС. Возможно развитие толерантности, лекарственной зависимости, кумулятивные эффекты, эффекты подавления выработки гормонов.

Тип D – отсроченные: канцерогенные, мутагенные, эмбриотоксические и тератогенные реакции. Диагностика затруднена ввиду длительного временного промежутка, отделяющего прием ЛС и развитие геномных мутаций.

Тип E – НПР, связанные с окончанием/отменой терапии. К таким реакциям относятся синдром отмены, синдром рикошета.

Тип F – непрогнозируемая неэффективность лечения.

2.2.4. Проспективное сравнительное исследование безопасности применения нового перорального антикоагулянта ривароксабана и стандартной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

На третьем этапе было выполнено простое открытое рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах по оценке безопасности терапии нового перорального антикоагулянта - ингибитора фактора Ха свертывающей системы крови - ривароксабана и стандартной терапии у пациентов с ТГВ (рисунок 2.1).

Все пациенты рандомизированы на две группы.

Группа I. Ривароксабан (Ксарелто®, Байер Фарма АГ, Германия):

- пациентам этой группы с первого дня лечения был назначен *ривароксабан* по 1 таблетке 15 мг дважды в день в течение первых 3 недель, затем по 1 таблетке 20 мг один раз в день;

Группа II. Стандартная терапия (НМГ/варфарин):

- *эноксапарин натрия*: подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день не менее 5 дней;

- *варфарин*: таблетки вместе с эноксапарином натрия, в стартовой дозе 5 мг с последующей титрацией, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0-3,0 и далее после отмены эноксапарина.

Длительность терапии в каждой группе составила 24 недели.

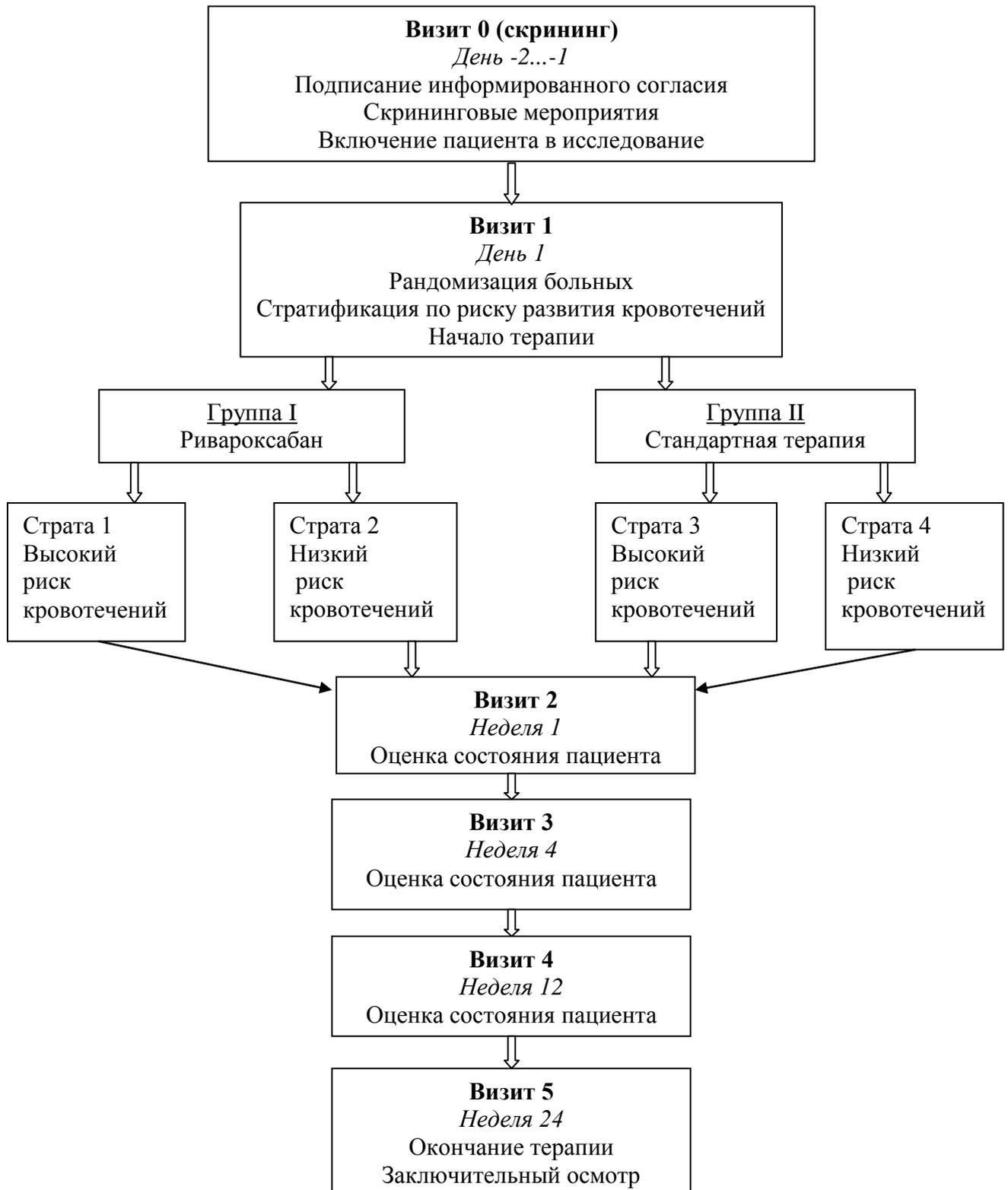


Рисунок 2.1. Графическая схема исследования

После подписания информированного согласия все пациенты прошли через *процедуру скрининга* с целью определения возможности включения в исследование в соответствии с критериями включения/невключения. Все скрининговые процедуры проводились в течение 24-48 часов.

Скрининг включал в себя:

1. опрос пациента, сбор анамнеза;
2. определение демографических, антропометрических и физикальных данных с использованием индекса Wells (приложение 5) для оценки вероятности ТГВ по клиническим данным;
3. общий анализ крови (ОАК);
4. общий анализ мочи (ОАМ);
5. биохимический анализ крови (креатинин, СКФ по Кокрофту-Голту, мочевины, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), билирубин – общая фракция);
6. коагулограмма (протромбиновое время, МНО, АЧТВ);
7. компрессионное дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей;
8. электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях;
9. определение других заболеваний венозной системы (по данным амбулаторной карты пациента, опроса, осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования);
10. выявление патологии других органов и систем, которые могли бы препятствовать участию пациента в исследовании согласно критериям включения;
11. определение лекарственной терапии на момент скрининга.

В случае несоответствия пациента критериям включения или выявления состояний и/или заболеваний, описанных в критериях неключения, пациент не допускался к Визиту 1 и выбывал из исследования. В случае соответствия критериям включения пациент включался в исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. мужчины и женщины старше 18 лет на момент включения в исследование;
2. диагноз окклюзионного ТГВ одно- и/или двусторонней локализации, подтвержденный по данным компрессионного дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей;
3. длительность заболевания не более 2 недель;
4. подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании;
5. согласие на использование адекватных методов контрацепции пациентами (методы контрацепции с надежностью более 90%: шеечные колпачки со спермицидом, диафрагмы со спермицидом, презервативы, внутриматочные спирали).

Критерии невключения пациентов в исследование:

1. изолированный тромбоз поверхностных вен;
2. тромбэктомия, постановка кава-фильтра, или проведение тромболитической терапии для лечения ТГВ;
3. тромбоз кава-фильтра, или хроническая окклюзия нижней полой вены;
4. рецидивирующая ТЭЛА у больных с высокой легочной гипертензией;
5. ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, требующая немедленного проведения тромболиза и постановки кава-фильтра;
6. лечение терапевтическими дозами НМГ более 48 часов до рандомизации, или более чем однократный прием варфарина перед рандомизацией;
7. клиренс креатинина менее 30 мл/мин по Кокрофту-Голту;
8. клинически значимое заболевание печени, протекающее с коагулопатией (острый гепатит, хронический активный гепатит, цирроз), или повышение АлаТ в 3 раза и больше верхней границы нормы;
9. клинически значимое активное кровотечение любой локализации;
10. непереносимость или повышенная чувствительность к НМГ, варфарину или ривароксабану;
11. злокачественные новообразования;

12. противопоказания для назначения АВК (варфарина):

- активное кровотечение;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- патология системы гемостаза любой этиологии;
- известная непереносимость или аллергические реакции на АВК;
- гиповитаминоз витамина К;
- отсутствие возможности лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции;
- геморрагические осложнения в анамнезе;
- деменция;
- наличие заболеваний или состояний, потенциально опасных развитием кровотечений (внутричерепные аневризмы и сосудистые мальформации; язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки в стадии обострения; портальная гипертензия с варикозным расширением вен пищевода);
- расслаивающаяся аневризма аорты;
- бактериальный эндокардит;

13. систолическое артериальное давление более 180 мм. рт. ст., диастолическое артериальное давление более 110 мм. рт. ст.;

14. одновременное использование сильных ингибиторов СYP3A4 (ингибиторы ВИЧ протеазы, азоловые антимикотики – кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол), умеренных ингибиторов СYP3A4 (флуконазол, эритромицин, кларитромицин, амиодарон, верапамил) у пациентов с патологией почек и повышенным риском кровотечения;

15. одновременное использование сильных индукторов СYP3A4 (рифампицина, фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, травы зверобоя)

16. алкоголизм, наркотическая зависимость;

17. женщины фертильного возраста (при отсутствии адекватных методов контрацепции);

18. беременность и/или период грудного вскармливания;

19. психические, физические и прочие причины, не позволяющие пациенту адекватно оценивать свое поведение и правильно выполнять условия протокола исследования;

20. пациенты, являющиеся военнослужащими или сотрудниками правоохранительных органов, отбывающие наказание в местах лишения свободы или находящиеся под стражей.

Включение пациентов в исследование проводилось с учетом клинической практики исследователя. Для привлечения пациентов в исследование были использованы следующие варианты:

1. личный контакт исследователя с пациентом;
2. поиск потенциальных испытуемых с помощью медицинских источников в стационарах;
3. контакт исследователя с лечащим врачом потенциального испытуемого.

Пациент выводился из исследования в следующих случаях:

1. нежелание больного продолжать участие в исследовании по любой причине;
2. возникновение нежелательного явления и/или обострения сопутствующих заболеваний, требующих отмены исследуемых препаратов;
3. отсутствие необходимого сотрудничества больного с исследователем;
4. невозможность или отказ следовать требованиям протокола исследования;
5. необходимость назначения препаратов, запрещённых в рамках данного исследования;
6. другие административные причины.

Рандомизация проводилась методом конвертов на основе плана рандомизации, составленного путем формирования случайной последовательности чисел 1 и 2 с помощью алгоритма блоковой рандомизации (длина блока равна 4) и генератора случайных чисел, реализованных в программе MS Excel 2010. Рандомизация проводилась в соотношении 1:1.

После проведения процедуры рандомизации в каждой группе была проведена **стратификация** по риску развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии с использованием шкалы HAS-BLED. Пациенты, набравшие 1-2 балла по шкале HAS-BLED, попадали в подгруппу (страту) низкого риска развития кровотечений, при сумме баллов 3 и больше - в подгруппу (страту) высокого риска кровотечений.

Кратность проведения физикальных и лабораторно-инструментальных методов обследования представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Хронология исследований

Параметры	Стационарный этап			Амбулаторный этап		
	Визит 0 Скрининг	Визит 1 День 1	Визит 2 Нед 1	Визит 3 Нед 4	Визит 4 Нед 12	Визит 5 Нед 24
Опрос пациента	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Анамнез	✓					
Физикальное обследование	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Оценка сопутствующей терапии	✓		✓	✓	✓	✓
Оценка нежелательных явлений	✓		✓	✓	✓	✓
ОАК	✓		✓	✓	✓	✓
ОАМ	✓		✓	✓	✓	✓
Биохимия	✓		✓	✓	✓	✓
Коагулограмма	✓		✓	✓	✓	✓
УЗДГ вен НК	✓			✓	✓	✓
ЭКГ	✓			ПН*	ПН	✓

*ПН - при необходимости

Оценка риска развития кровотечения осуществлялась по специальной шкале HAS-BLED (таблица 2.2).

Таблица 2.2. Шкала оценки риска кровотечений HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД>160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсАТ/АлАТ >3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Перенесенный инсульт или ТИА	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне <60% времени)	1
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Пациенты, набравшие до 2 баллов по данной шкале, относились к страте низкого риска развития кровотечений, при сумме баллов от 3 и выше - к страте высокого риска.

Все возникшие эпизоды кровотечений были разделены на два типа - большое кровотечение и клинически значимое небольшое кровотечение (EINSTEIN-DVT Investigators, 2010).

Большое кровотечение включало в себя:

- снижение гемоглобина на 20 г/л и более, или
- необходимость в трансфузии 2 или более единиц эритроцитарной массы или цельной крови, или
- кровотечение определенной локализации (внутричерепное, субарахноидальное, интраокулярное, перикардальное, внутрисуставное, внутримышечное, приведшее к компартмент-синдрому, ретроперитонеальное).

Клинически значимое небольшое кровотечение определено как кровотечение, не отвечающее критериям большого кровотечения, но приведшее к медицинскому вмешательству, незапланированному контакту с врачом (по телефону, или при личной встрече), временному прекращению лечения, или связанное с причинением дискомфорта пациенту (боль, снижение качества жизни).

Оценка риска развития геморрагических осложнений и фиксация возникших кровотечений проводились на всех визитах в течение исследования.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций (НЛР) пациент имел возможность нанести незапланированный визит для решения вопроса о дальнейшем продолжении участия в исследовании.

Контроль нежелательных лекарственных явлений и лабораторных показателей

Регистрация возможных нежелательных явлений в период лечения проводилась пациентом в Дневнике самоконтроля. Во время визитов 1, 2, 3, 4 и 5 осуществлялась оценка наличия НЛР с использованием метода стандартного вопроса. В клинической лаборатории НУЗ Отделенческой клинической больницы на станции Волгоград-I ОАО "РЖД" проводился мониторинг лабораторных показателей, которые могли свидетельствовать о развитии НЛР.

Контроль лабораторных показателей.

Общий анализ крови определялся с помощью аппарата гемоанализатора «SYSMEX» (Япония). Нормальные значения анализа крови: гемоглобин - 115-164 г/л; эритроциты - $3,5-5,0 \cdot 10^{12}$ /л; гематокрит - 40–42%; цветной показатель - 0,86–1,05; ретикулоциты - 5- 12‰; лейкоциты - $4-8,8 \cdot 10^9$ /л; палочкоядерные - 1-6%; сегментоядерные - 47-72%; эозинофилы - 0,5-5%; базофилы - 0-1%; лимфоциты - 19-37%; моноциты - 3-11%; тромбоциты - $140-320 \cdot 10^9$ /л.

Общий анализ мочи проводился методом микроскопии. Нормальные показатели: содержание слизи - немного; лейкоциты - 3-5 в поле зрения;

эритроциты - единично; цилиндры - нет; эпителий – немного; бактерии – менее 5 тысяч в 1 мл; диастаза – 16-64 ед.; белок – до 0,003 г/л; сахар – нет.

Оценка функционального состояния печени осуществлена путем определения в плазме крови концентрации общего билирубина и трансаминаз.

Концентрация общего билирубина была определена унифицированным методом Ван-ден-Берга при помощи диагностического набора Vital Development Corporation. 0,2 мл сыворотки крови смешивали с 1,4 мл кофеинового реагента (52 mM кофеина, 104 mM натрия бензоата, 184 mM натрия ацетата), 0,2 мл физиологического раствора и 0,2 мл diazoreagenta (смесь 29 mM раствора сульфаниловой кислоты 72 mM раствора натрия нитрита в соотношении 100:2,5) и инкубировали в течение 20 минут при 20 °C при длине волны 535 нм.

Нормальными считали значения: общий билирубин 8,5 – 20,5 мкмоль/л.

Активность АлАТ, АсАТ определялась унифицированным методом Райтмана-Френкеля с помощью диагностических наборов Vital Development Corporation. 0,05 мл плазмы крови помещали в 0,25 мл инкубационной смеси (83 mM фосфатного буфера (pH = 7,4); 1,7 mM 2-оксоглутарата; 166 mM DL-альфа-аланина), инкубировали 60 мин при температуре 37 °C. Затем добавляли 0,25 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина (1 mM в 1M HCl), перемешивали и оставляли на 20 минут, после чего добавляли 0,25 мл раствора гидроксида натрия и через 10 минут определяли оптическую плотность по сравнению со стандартным раствором при длине волны 500 - 530 нм. Нормальными считали значения: АЛАТ 0 – 40 Ед/л; АСАТ 0 – 40 Ед/л.

Функциональное состояние почек оценено с помощью концентрации креатинина сыворотки крови, общего анализа мочи.

Концентрация креатинина сыворотки крови определена методом, основанным на реакции Яффе с помощью набора реагентов Vital Development Corporation.

К 0,5 мл плазмы крови добавляли 1 мл дистиллированной воды и 0,5 мл 1,2 М трихлоруксусной кислоты. Содержимое перемешивали, через 10 - 12 минут пробу центрифугировали в течение 12 - 15 минут и отбирали надосадочную

жидкость. К 1 мл надосадочной жидкости добавляли 0,5 мл 0,75 М NaOH и 0,5 мл 35 mM пикриновой кислоты. Содержимое пробирки перемешивали, выдерживали 20 минут при температуре 25 °С, фотометрировали при длине волны 505 нм. Концентрацию креатинина крови рассчитывают по формуле:

Концентрация креатинина, мкмоль/л = (Епр1/Ест) x 177, где

Епр1 – экстинкция пробы,

Ест – экстинкция стандарта (раствор креатинина 177 мкмоль/л).

На основе полученных данных был проведен расчет клиренса креатинина по формуле Cockcroft и Gault:

КК(мл/мин) = 1,228 x (140 – возраст (годы)) x масса тела (кг) x 0,85 (для женщин) /креатинин сыворотки (мкмоль/л).

Нормальными считали значения: для мужчин 90 – 150 мл/мин; для женщин 90 – 130 мл/мин.

Оценку показателей гемостаза проводили с помощью определения АЧТВ, ПВ и МНО.

АЧТВ определялось на коагулометре Sysmex CA-1500 с использованием реактива Ultrasense APPT EA. В кювету коагулометра вносили 0,1 мл исследуемой плазмы и прогревали ее при 37°С в течение 1 минуты. Затем в кювету добавляли 0,1 мл АЧТВ-реагента, имевшего комнатную температуру. Через 3 минуты добавляли 0,1 мл раствора хлорида кальция (прогретого до 37°С), и регистрировали время свертывания в секундах. Нормальными считали значения 19 - 29 с.

Для определения ПВ 0,1 мл плазмы пациента прогревали в течение 1 минуты в кювете коагулометра при 37°С. Затем вносили 0,2 мл прогретой до 37°С тромбопластин-кальциевой смеси (диагностического набора STA Neoplastin R, Stago, Франция) и определяли время свертывания в секундах. Нормальные значения составили 11 - 14 с.

Для определения МНО полученное значение ПВ подставляли в формулу:

МНО = (ПВ_{пациента} / ПВ_{норма})^{МНЧ}, где

ПВ_{пациента} - время свертывания плазмы пациента,

ПВ_{норма} - время свертывания контрольной нормальной плазмы,

МИЧ - международный индекс чувствительности тромбопластина.

Нормальное значение МНО составило меньше 1,3.

Контроль инструментальных методов исследования.

ЭКГ. Стандартная регистрация ЭКГ по 12-ти отведениям осуществлялась 3-х канальным ЭКГ аппаратом Cardiovit AT-1 (Shiller, Швейцария). Определяли длительность зубца Р, комплекса QRS, интервала Р-Q и Q-T. Регистрировали ритм сердца, положение электрической оси, наличие признаков гипертрофии левого желудочка и изменений сегмента S-T.

Компрессионное дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей выполнялось всем пациентам для верификации диагноза на этапе скрининга (Визит 0). В дальнейшем исследование повторяли через 4, 12, 24 недели наблюдения за пациентами. Исследование выполнялось на аппарате DC-8, Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd, Китай с помощью низкочастотных (2-4 МГц) и высокочастотных (7,5 МГц) линейных датчиков.

При диагностике учитывались характерные признаки: увеличение вены в диаметре при окклюзионном тромбозе, неполное смыкание стенок вены при неокклюзионном тромбозе. Оценивали диаметр и проходимость нижней полой вены, общей и наружной подвздошной вены, общей бедренной вены, поверхностной бедренной вены, глубокой бедренной вены, подколенной вены, задней и передней большеберцовой вены, малоберцовой вены, большой и малой подкожной вены, системы перфорантных вен.

Для исключения неокклюзионных флотирующих тромбов рассматривались такие показатели, как отсутствие фиксации к стенкам вены и подвижность, определялась длина флотирующего участка. Исследование дополнялось проведением проб Вальсальвы и мануальной компрессии области бедра при исследовании подколенно-бедренного сегмента.

Окклюзионный тромбоз верифицировался в случае отсутствия доплеровских сигналов над участком вены с тромбом и невозможности компрессии вен, расположенных дистальнее места тромбообразования.

2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ StatsDirect Statistical Software.

Для характеристики количественных переменных был применен унивариантный дескриптивный анализ с определением средних значений (M), стандартных отклонений (SD), 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR): 25-го и 75-го перцентилей.

Для характеристики качественных переменных применялись абсолютные (истинное значение качественного признака) и относительные (процентное выражение) частоты.

Для количественных признаков межгрупповое сравнение было выполнено с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Для качественных признаков межгрупповое сравнение проводилось с расчетом относительного риска (OR) с определением 95% доверительного интервала (95%).

Пороговая величина значимости различий в двусторонних тестах была принята за 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным ТФОМС Волгоградской области, за период с 01.01.2012 г. по 31.12.2012 г. количество законченных страховых случаев оказания стационарной медицинской помощи взрослому населению в городе Волгограде и области с основными диагнозами по МКБ-10 I80.1, I80.2, I80.3 составило 916. В стационары Волгограда был госпитализирован 371 пациент с ТГВ.

Объектом изучения стали 200 ИБ пациентов с ТГВ, находившихся на лечении в стационарах г. Волгограда за исследуемый период.

Медиана возраста пациентов (Me (IQR 25; 75)) составила 60 (50; 73) лет. На долю мужчин пришлось 47,5% (n=95), женщин - 52,5% (n=105). Медиана продолжительности госпитализации составила 16 (13; 19) койко-дней.

В 91% случаев назначались АКПД (182/200), среди которых доля НФГ составила 84,5% (169/200), НМГ (эноксапарина натрия) - 6,5% (13/200).

Среди пероральных антикоагулянтов использовались АВК, а именно варфарин. Данный препарат был назначен в 75,5% случаев (151/200).

НФГ в 1 случае назначался внутривенно струйно через инфузомат, в остальных случаях вводился подкожно в клетчатку передней поверхности живота. Суточные дозы НФГ варьировали от 10000 Международных Единиц (МЕ) до 30000 МЕ (рисунок 3.1). В ходе лечения АКПД в 60% случаев проводилось ступенчатое снижение дозы НФГ, а у 1% пациентов (n=2) доза НФГ была увеличена.

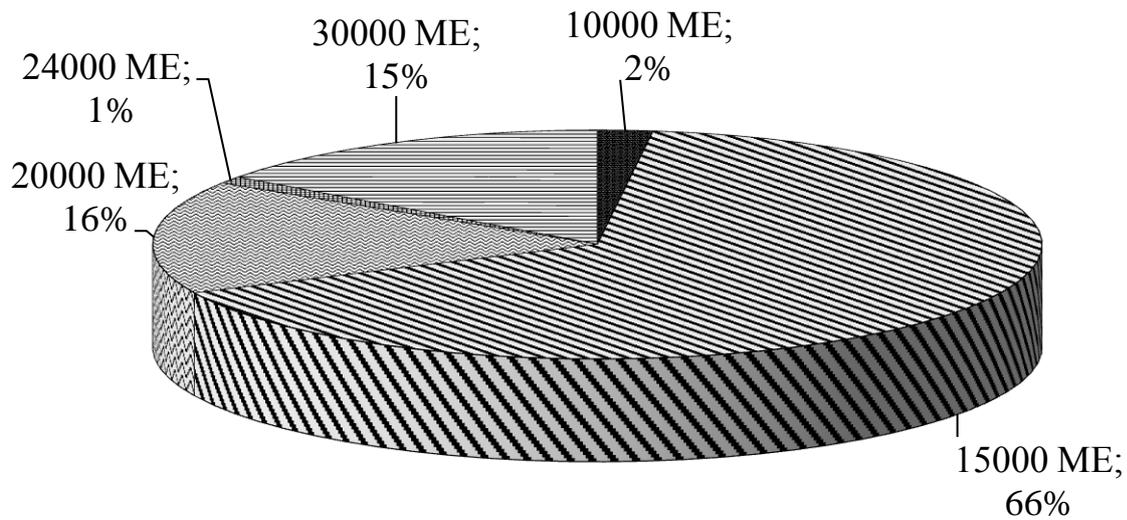


Рисунок 3.1. Распределение НФГ по величине суточных доз.

Стартовая доза варфарина назначалась эмпирически, необходимое для этого фармакогенетическое тестирование не проводилось. В 64% случаев была выбрана доза 5 мг, в 21% - 3,75 мг, с дозы в 2,5 мг начинали у 9% пациентов, и в 5% и 1% случаев эта доза составила 7,5 мг и 10 мг соответственно (рисунок 3.2). Средняя суточная доза варфарина составила $4,93 \pm 1,02$ мг.

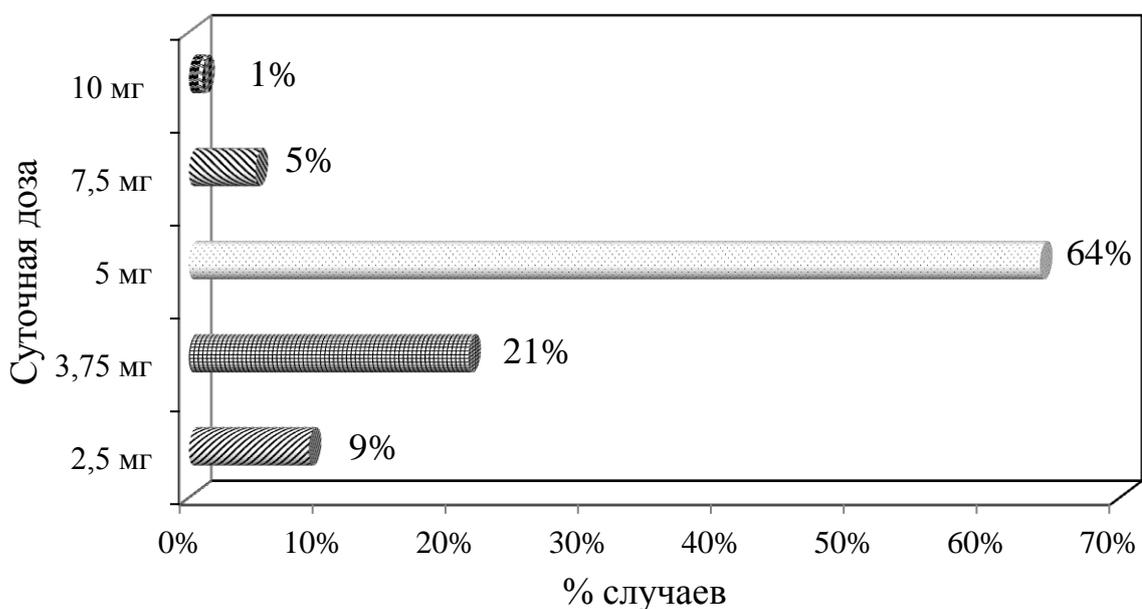


Рисунок 3.2. Распределение начальных суточных доз варфарина.

В 79% случаев (119/151) - доза варфарина не менялась на всем протяжении лечения, в 17% случаев (n=26) суточная доза варфарина снижалась, лишь у 4% пациентов (n=6) отмечено увеличение дозы препарата (рисунок 3.3).

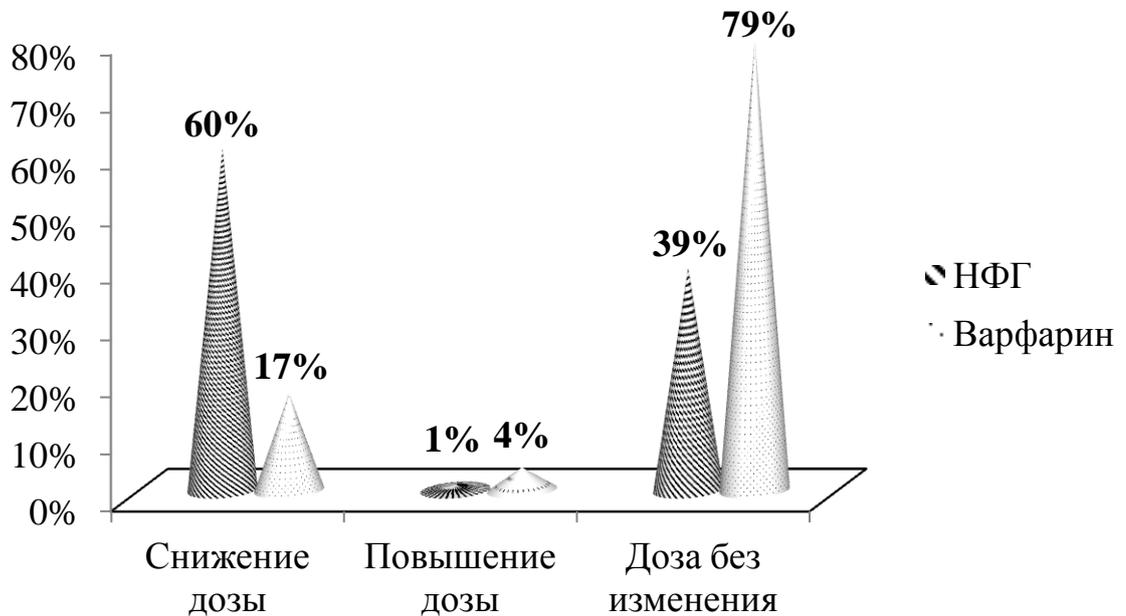


Рисунок 3.3. Титрация суточных доз антикоагулянтов прямого и непрямого действия.

Терапия АКПД требует проведения лабораторного контроля при назначении НФГ. Самым информативным лабораторным тестом, отражающим эффективность и безопасность терапии НФГ является АЧТВ. АЧТВ было определено только у 36% пациентов, получавших НФГ (61/169), что составило 0,57 раза на одного пациента, из которых необходимое удлинение в 1,5-2,5 раза от верхней границы нормы достигнуто только в 6% случаев (n=10).

Эффективность гипокоагуляционного эффекта варфарина оценивается по изменению лабораторного показателя МНО. У пациентов, получавших варфарин, МНО определялось в 97% (n=147), средняя кратность измерения на одного пациента составила 2,32 раза.

Перед выпиской целевых значений МНО в диапазоне 2,0–3,0 достигли всего лишь 28% пациентов, получавших пероральные антикоагулянты (n=42).

46% пациентов, принимавших варфарин, не достигли целевой гипокоагуляции, поскольку значения МНО были меньше 2,0 (рисунок 3.4). Антикоагулянтная терапия АВК - варфарином у данной группы больных с ТГВ явилась неэффективной.

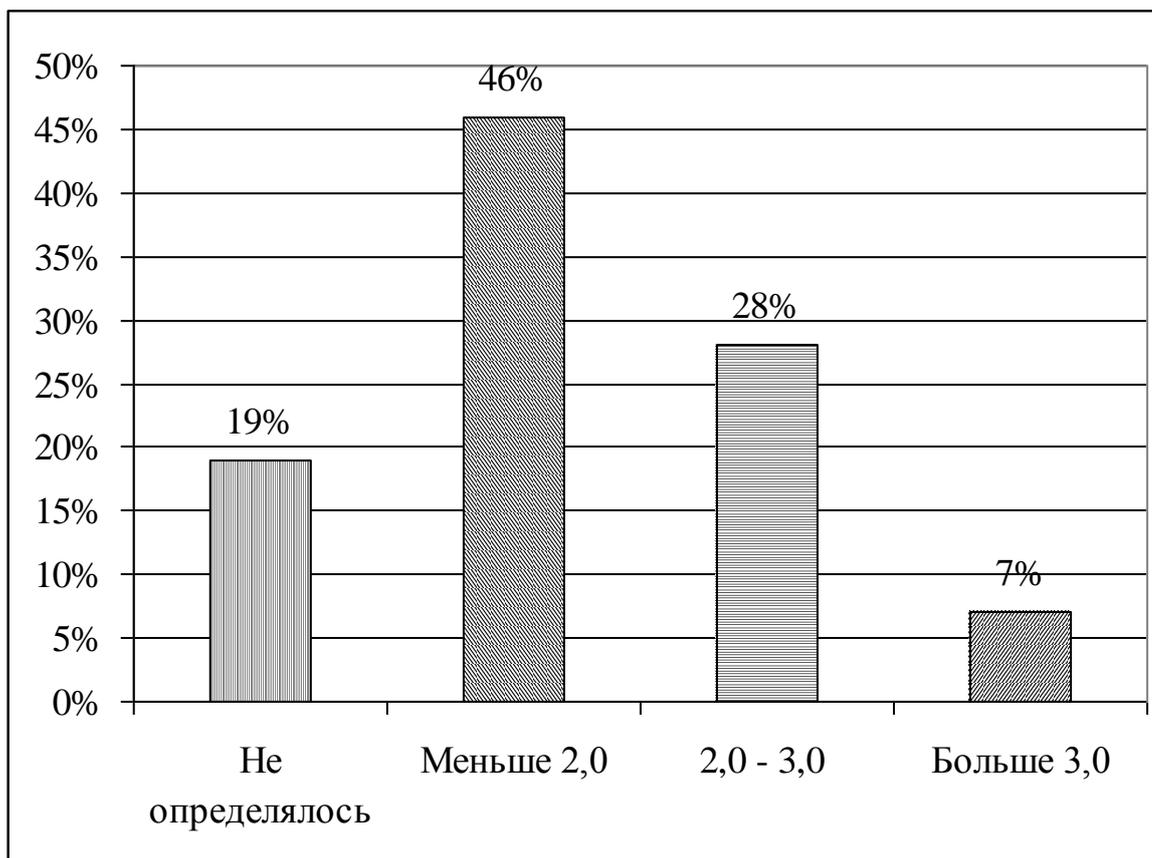


Рисунок 3.4. Значение МНО у пациентов, получавших варфарин, перед выпиской из стационара

Антикоагулянтная терапия сопряжена с большим количеством осложнений, в частности с развитием кровотечений. В первичной медицинской документации информация о возникших кровотечениях (больших, клинически значимых, небольших и малых) отсутствовала.

Эпизодов выхода значений АЧТВ из целевого диапазона (выше 2,5 раз от верхней границы нормы) зарегистрировано не было.

Следует отметить, что у 7% пациентов (n=11), получавших варфарин, риск развития кровотечений был выше, чем у остальных, поскольку их значение МНО перед выпиской из стационара составляло 3,0 и больше.

Помимо рекомендованных в настоящее время лабораторных показателей АЧТВ и МНО для оценки эффективности и безопасности парентеральной и пероральной антикоагулянтной терапии, в клинической практике использовались нестандартизированные лабораторные параметры ВСК и ПТИ при назначении АКПД и АКНД соответственно. Для определения эффективности гипокоагуляции у пациентов, получавших НФГ, использовалось нереконмендованное в настоящее время ВСК. Данный параметр определялся в 50% случаев (n=84).

У 96% пациентов, получавших варфарин, для оценки гипокоагуляции определялся ПТИ, однако данный лабораторный параметр не отражает эффективность лечения непрямыми антикоагулянтами.

Таким образом, среди пациентов с ТГВ эффективная антикоагуляционная терапия с достижением целевых значений МНО была достигнута лишь у 28% пациентов, в остальных случаях отмечалась чрезмерная гипо- и гиперкоагуляция с увеличением риска геморрагических и тромботических осложнений.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

За период с 2010 по 2015 года в Волгоградский РЦМБЛС поступило 970 сообщений о подозреваемой НПР или неэффективности ЛС. На долю антитромботических средств (АТС) пришлось 40 карт, что составило 4,1% от общего числа карт.

За исследуемый период распределение карт представлено следующим образом (рисунок 4.1):

- 2010 год - 1,1%;
- 2011 год - 2,3%;
- 2012 год - 4,8%;
- 2013 год - 3,6%;
- 2014 год - 5,5%;
- 2015 год - 8,7%.

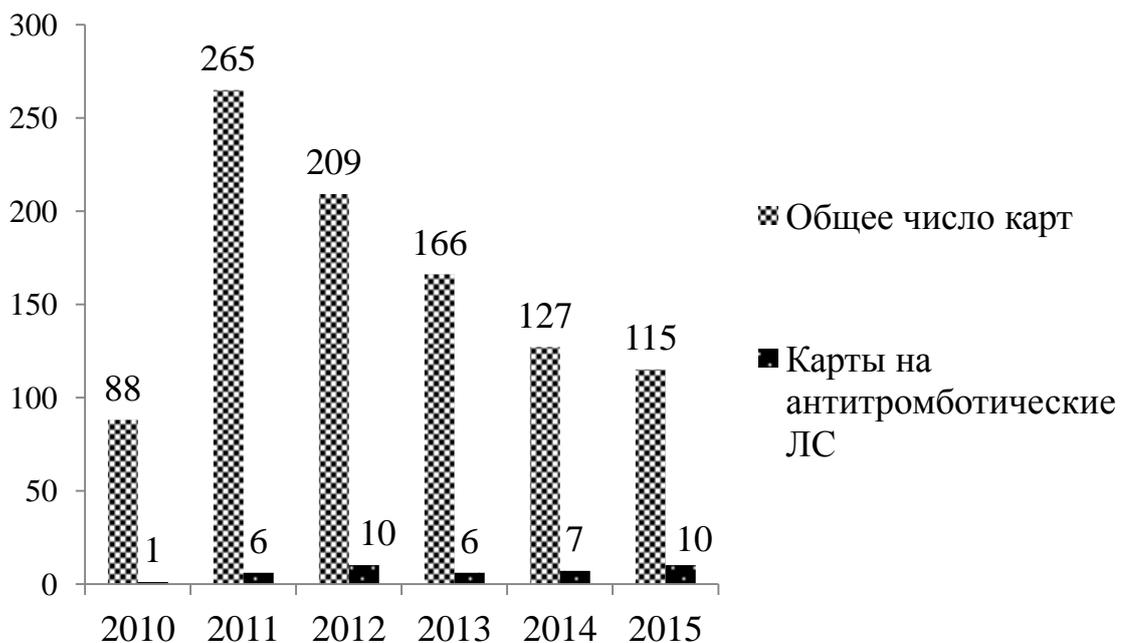


Рисунок 4.1. Количество зарегистрированных НПР в Волгоградской области за 2010 - 2015 гг.

Гендерное распределение представлено 30% мужчин (12/40) и 70% женщин (28/40). Медиана возраста (Me (IQR 25; 75)) мужчин составила 63 (53; 71) года, женщин - 62 (49,5; 70,5) года. Нарушение функции почек было отмечено в 17,5% карт (7/40), печени - в 12,5% (5/40). Медиана массы тела составила 76,5 (68; 87) кг. В 12,5% карт (5/40) было зафиксировано наличие лекарственной непереносимости.

На момент подачи карт-извещений о подозреваемой НПР или неэффективности ЛС 47,5% (19/40) пациентов получали лечение на амбулаторном этапе, 50% (20/40) в стационаре, у 1 пациента (2,5%) НПР развилась в результате самолечения.

Структура анти тромботических средств, вызвавших развитие НПР, представлена в таблице 4.1. Помимо ЛС, входящих в группу анти тромботических, также была зарегистрирована одна НПР на комбинированный препарат гепарина натрия с бензокаином и бензилникотинатом (гепариновая мазь).

Таблица 4.1. Частота и структура анти тромботических лекарственных средств, вызвавших НПР

№ п/п	МНН	АТХ код	N	%
1	Варфарин	B01AA03	24	60%
2	Далтепарин натрия	B01AB04	1	2,5%
3	Эноксапарин натрия	B01AB05	2	5%
4	Клопидогрел	B01AC04	1	2,5%
5	Ацетилсалициловая кислота	B01AC06	4	10%
6	Альтеплаза	B01AD02	4	10%
7	Дабигатрана этексилат	B01AE07	1	2,5%
8	Ривароксабан	B01AF01	1	2,5%
9	Фондапаринукс натрия	B01AX05	1	2,5%
10	Гепарин натрия+ Бензокаин+ Бензилникотин	C05BA53	1	2,5%

Распределение ЛС, вызвавших НПР или неэффективность терапии, представлено на рисунке 4.2.

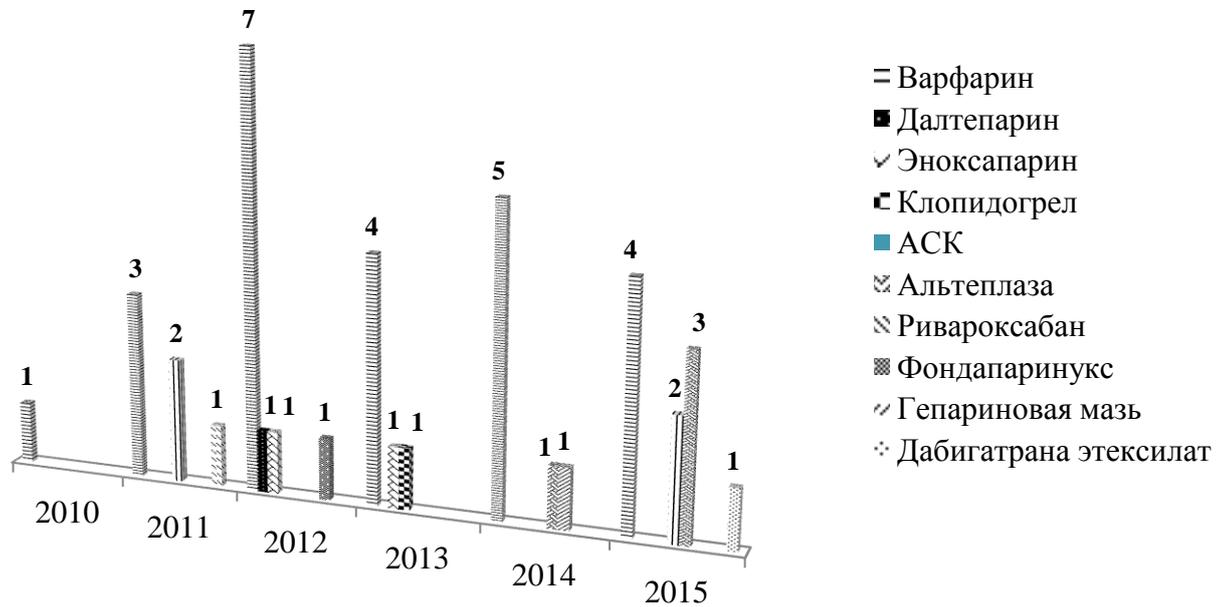


Рисунок 4.2. Распределение антитромботических препаратов, вызвавших НПР или неэффективность терапии, за 2010 - 2014 гг.

Среди всех карт-извещений о НПР на антитромбоцитарные препараты приходится 12,5% (5/40): на ацетилсалициловую кислоту - 10% (4/40) и на клопидогрел - 1% (1/40). Показанием для назначения данных препаратов явилась ишемическая болезнь сердца и купирование симптомов острой респираторной вирусной инфекции.

Все НПР, связанные с антитромбоцитарными ЛС, относятся к типу В по классификации Rawlings et al. и представлены ангионевротическим отеком, крапивницей и тошнотой (рисунок 4.3). В 3 случаях (60%) возникшие НПР явились серьезными, поскольку потребовали госпитализации пациентов или ее продления. Несерьезными расценены 2 случая НПР (40%).

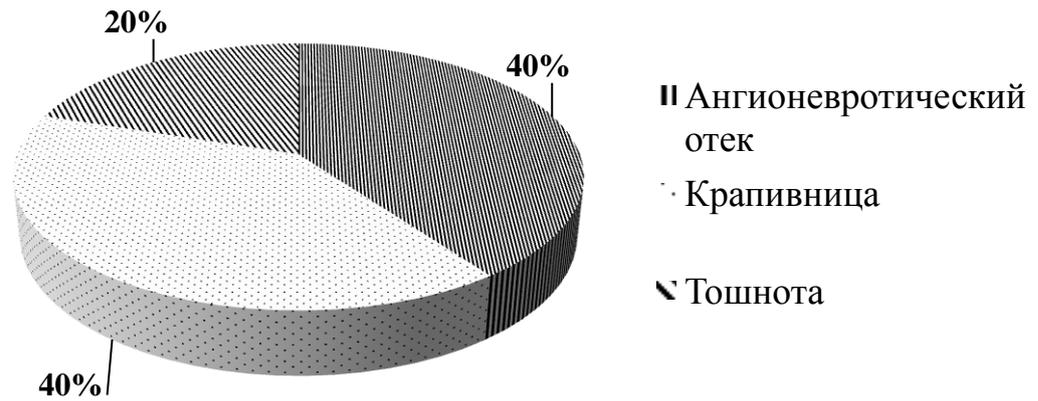


Рисунок 4.3. Структура НПР на антитромбоцитарные препараты.

Для разрешения НПР подозреваемые ЛС были отменены в 100% случаев, в 60% назначена дополнительная лекарственная терапия глюкокортикоидными и антигистаминными препаратами. Исходы с выздоровлением без последствий составили 80% случаев (n=4), состояние без изменений - 20% случаев (n=1). Достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НПР», согласно алгоритму Наранжо, расценивалась как вероятная в 40% и как возможная в 60% случаев.

В РЦМБЛС поступило 4 карты-извещения о НПР на препарат альтеплаза (10% от карт на антитромботические препараты), используемый для проведения системного тромболизиса. Препарат был назначен при остром инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST и ишемическом инсульте. В результате применения данного ЛС все развившиеся НПР были отнесены к типу А, которые были представлены внутримозговыми кровоизлияниями, расцененными как большие кровотечения на фоне назначения антитромботических препаратов. Интенсивная терапия НПР потребовала отмену подозреваемого ЛС и проведения сопутствующего лечения с применением факторов свертывания крови, исходом которого явилось отсутствие динамики состояния пациента в 75% случаев (n=3). В одной карте информация об исходе НПР отражена не была.

Внутричерепные кровоизлияния явились предвиденными НПР на фоне лечения альтеплазой. Все НПР признаны серьезными, поскольку представляли угрозу жизни для пациента и потребовали продления госпитализации. Причинно-

следственная связь "НПР-ЛС" по алгоритму Наранжо определена как вероятная в 25% и возможная в 75% случаев.

Число карт-извещений, поданных на антикоагулянты прямого действия (гепариновая мазь, далтепарин натрия, эноксапарин натрия и фондапаринукс натрия), составило 12,5% (5/40) от количества карт о НПР на анти тромботические препараты и 0,5% от общего числа карт.

НПР, связанные с прямыми антикоагулянтами, представлены следующим образом: тип А – маточное кровотечение – 20% (1/5); тип В, включающий острую крапивницу, – 60% (3/5), неэффективность терапии, проявившаяся в развитии тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии, составила 20% (1/5) случаев (рисунок 4.4).

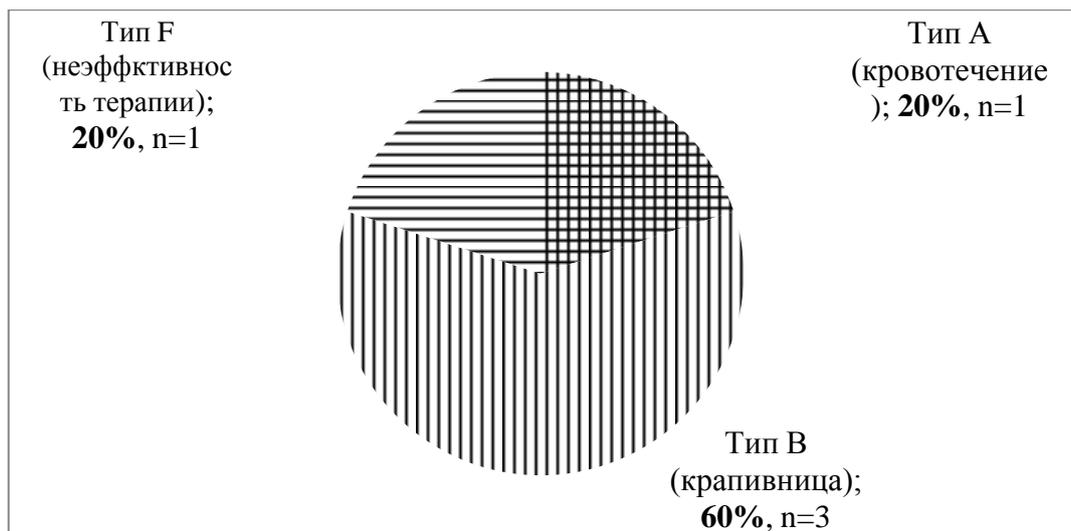


Рисунок 4.4. Структура НПР на фоне применения антикоагулянтов прямого действия.

Случай неэффективности терапии прямыми антикоагулянтами в карте был отмечен как непредвиденный, остальные НПР явились предвиденными осложнениями фармакотерапии.

При определении степени серьезности 60% (n=3) случаев были расценены как серьезные НПР, 40% (n=2) - несерьезные.

Для купирования НПР подозреваемое лекарственное средство было отменено в 100% случаев (5/5), назначена необходимая лекарственная терапия также в 100% (5/5). В случаях с НПР типа В были назначены антигистаминные и/или глюкокортикоидные препараты. Исходы НПР, связанных с антикоагулянтами прямого действия, представлены следующим образом: выздоровление без последствий – 40% (2/5), состояние без изменений – 20% (1/5) и улучшение состояния в 40% случаев (2/5). Степень достоверности причинно-следственной связи «НПР-ЛС» определялась как вероятная в 20% и возможная в 80%.

Количество зарегистрированных НПР методом спонтанных сообщений на АКНД, в частности на варфарин, составило 60% (24/40) от числа карт, поданных на антитромботические средства и 2,5% от общего числа карт.

Анализ карт показал, что основными показаниями для назначения варфарина явились состояние после протезирования клапанов сердца - 33% (8/24), профилактика тромбоэмболических осложнений на фоне фибрилляции и трепетания предсердий - 45% (11/24), лечение венозных тромбоэмболических осложнений - 9% (2/24), профилактика тромбообразования на фоне системной красной волчанки с вторичным антифосфолипидным синдромом - 4% (1/24), в двух картах показания для назначения варфарина отсутствовали (таблица 4.2).

Таблица 4.2. Показания для назначения варфарина

Показание	N	% случаев
Протезирование клапанов сердца	8	33%
Фибрилляция предсердий	11	45%
Венозные тромбоэмболические осложнения	2	9%
Системная красная волчанка и вторичный антифосфолипидный синдром	1	4%
Нет данных	2	9%

Структура НПР, возникших на фоне приема варфарина представлена на рисунке 4.5.

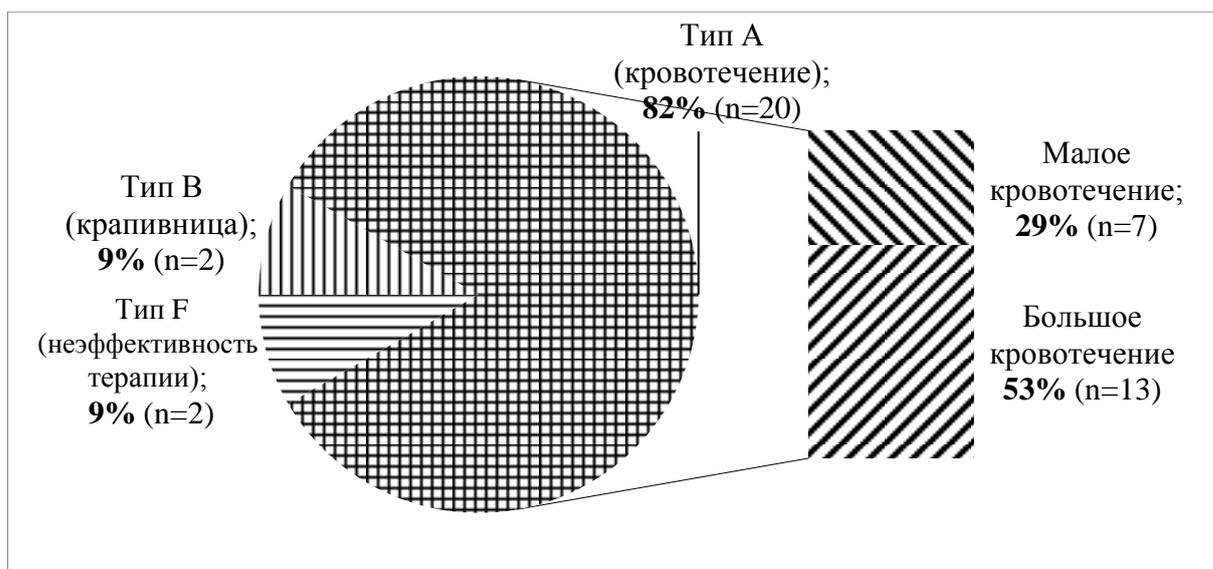


Рисунок 4.5. Структура НПР при приеме варфарина

В 2 случаях (9%) терапия варфарином была неэффективной, что проявилось нарастанием признаков гиперкоагуляции. Средняя доза варфарина, назначенная в данных случаях, составила $4,4 \pm 1,9$ мг. Значения МНО составили $1,4 \pm 0,1$, что полностью согласуется с данными о неэффективной гипокоагуляции. С целью коррекции подозреваемый в неэффективности препарат был отменен, и заменен в одном случае на нефракционированный гепарин, в другом случае на варфарин другой фирмы-производителя. Данные НПР отнесены к серьезным, поскольку составляли угрозу для жизни пациента и потребовали госпитализации или удлинения ее сроков. Предвидеть неэффективность терапии варфарином не представлялось возможным.

НПР типа В также составили 9% случаев (n=2). Варфарин был отменен, и для купирования симптомов крапивницы были назначены глюкокортикоидные и/или антигистаминные препараты. Эпизоды развившейся аллергической реакции расценены как несерьезные и непредвиденные НПР.

Основная часть карт-извещений, поданных на варфарин, связаны с НПР типа А, а именно с развитием кровотечений. В структуре кровотечений преобладали так называемые большие кровотечения (53%), которые включали в себя внутричерепное, субарахноидальное, субдуральное кровоизлияния,

снижение гемоглобина на 20 г/л и/или гемотрансфузию двух и больше доз эритроцитарной массы.

Возникшие кровотечения на фоне лечения варфарином определены как серьезные и предвиденные НПР.

На основании имеющейся информации в картах о дозе варфарина, вызвавшей НПР и значении МНО, отмечены следующие результаты: средняя доза варфарина, вызвавшая большие кровотечения, составила $4,75 \pm 1,8$ мг в сутки, среднее МНО пациентов $4,07 \pm 1,4$. Малые кровотечения развились при среднесуточной дозе варфарина $3,91 \pm 1,1$ мг, и при среднем МНО $3,7 \pm 1,4$. Таким образом, все случаи геморрагических осложнений сопровождались выходом значений МНО за пределы терапевтического диапазона, более значимое увеличение МНО характерно для больших кровотечений (таблица 4.3).

Таблица 4.3. Средние дозы варфарина и значения МНО, вызвавшие развитие кровотечений

Кровотечение	Доза варфарина, мг	Значение МНО
Большое	$4,75 \pm 1,8$	$4,07 \pm 1,4$
Малое	$3,91 \pm 1,1$	$3,7 \pm 1,4$

Анализ карт показал, что контроль значений МНО с последующей коррекцией дозы варфарина осуществлялся только на стационарном этапе, в амбулаторной практике МНО не определялось.

Для купирования развившихся НПР на фоне терапии варфарином подозреваемое ЛС отменено в 100% случаев, в 91% назначено дополнительное лечение, в 18% отменена сопутствующая терапия. НПР типа А потребовали назначения ангиопротекторов и антифибринолитиков, менадиона, переливания свежезамороженной плазмы и гемотрансфузии эритроцитарной массы, введения протромбинового комплекса (факторов свертывания II, VII, IX и X). В 9% (n=2) было проведено оперативное вмешательство.

В 29% (7/24) наблюдалось выздоровление без последствий, в 42% (10/24) – улучшение состояния и в 21% (5/24) – состояние без изменений. Два случая развившегося большого кровотечения закончились смертью больных.

Серьезными признано 96% сообщений на варфарин (n=23): летальный исход (9%), угроза жизни (58%), клинически значимое событие (4%) и госпитализация или ее продление (67%).

Достоверность причинно-следственной связи «ЛС-НПР» расценивалась как определенная в 9% (2/24), вероятная в 58% (14/24) и возможная в 33% случаев (8/24).

Среди НОАК в РЦМБЛС были направлены по одной карте о развитии НПР на ривароксабан и дабигатрана этексилат.

Ривароксабан назначался для лечения ВТЭО. Развилась НПР типа А в виде малого кровотечения (полименорреи). Для разрешения данной НПР была снижена доза ривароксабана, назначены антифибринолитические препараты. Эпизод кровотечения расценен как серьезная НПР, развитие которого, с учетом механизма действия ривароксабана, возможно предвидеть. Исходом НПР стало улучшение состояния пациента. Достоверность причинно следственной связи «ЛС-НПР» определена как вероятная.

Дабигатрана этексилат был также назначен для терапии ВТЭО. На фоне применения препарата отмечено развитие НПР типа В, проявившегося гипертермией и жидким стулом. НПР закончилось выздоровлением пациента. Достоверность причинно следственной связи «ЛС-НПР» определена как возможная.

В итоге, наиболее частой причиной НПР, зарегистрированных на антитромботические препараты, явился варфарин, на долю которого пришлось 60% от всех карт-извещений. В структуре НПР реакции типа А (геморрагические осложнения) составили 82% случаев: 53% большие и 29% малые кровотечения.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО СРАВНИТЕЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА И СТАНДАРТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Для изучения безопасности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с ТГВ в реальной клинической практике было проведено открытое проспективное сравнительное исследование.

В исследовании было скринировано 84 пациента, среди которых 70 прошли скрининг и приняли непосредственное участие в исследовании. Включенные в исследование пациенты рандомизированы в 2 группы (рисунок 5.1). В ходе исследования выбыло 8 пациентов по различным причинам.

Для проведения анализа полученных данных была выбрана популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol, PP), к которой относились все рандомизированные субъекты, завершившие участие в исследовании в соответствии с протоколом, включая не менее 80% применения исследуемого препарата и препаратов сравнения в соответствии с протоколом.

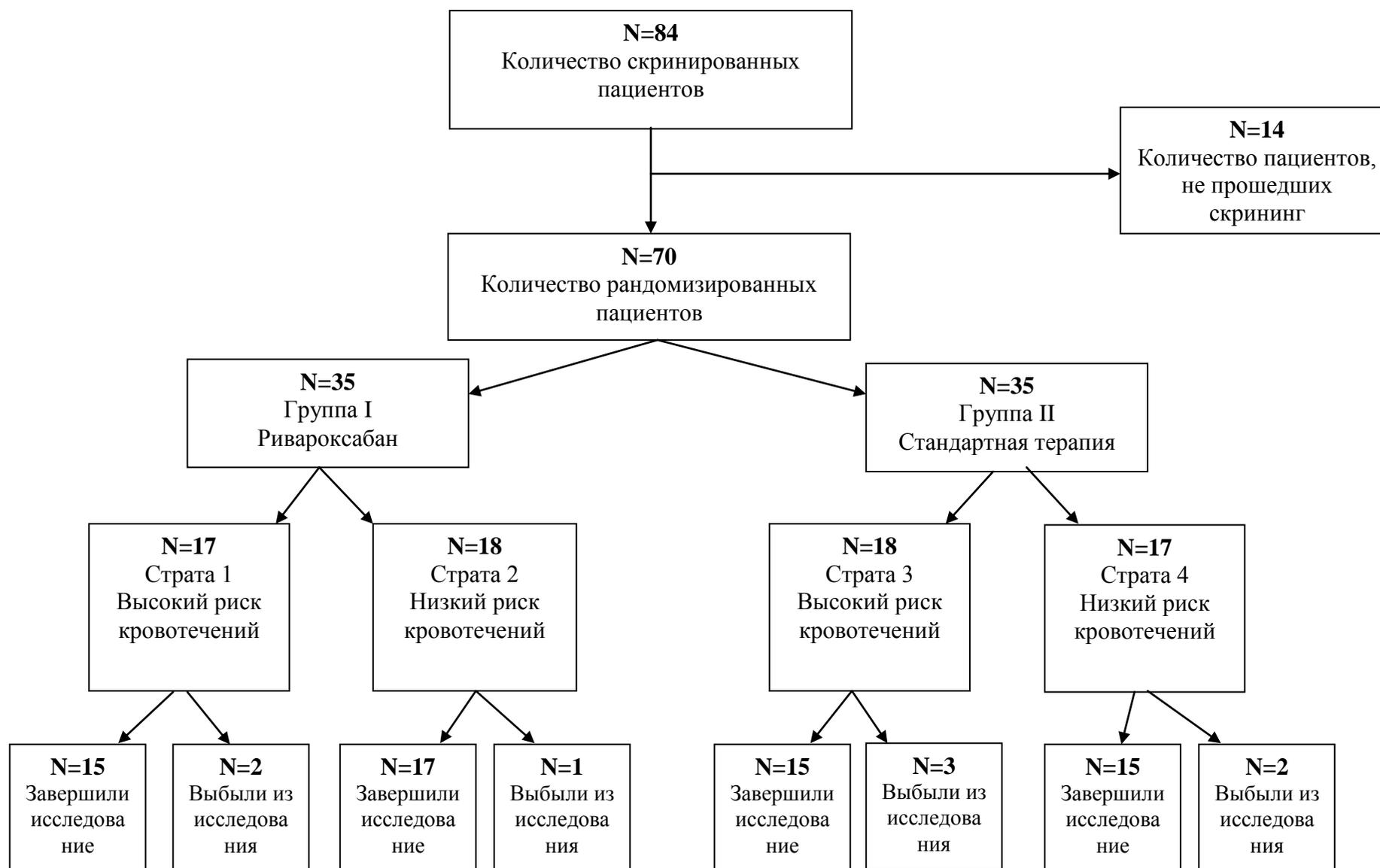


Рисунок 5.1. Распределение пациентов.

Рандомизация и стратификация пациентов по риску развития кровотечений

Пациенты, соответствовавшие критериям включения в исследование, были рандомизированы с помощью блочной рандомизации и генератора случайных чисел на две группы (рисунок 5.2).

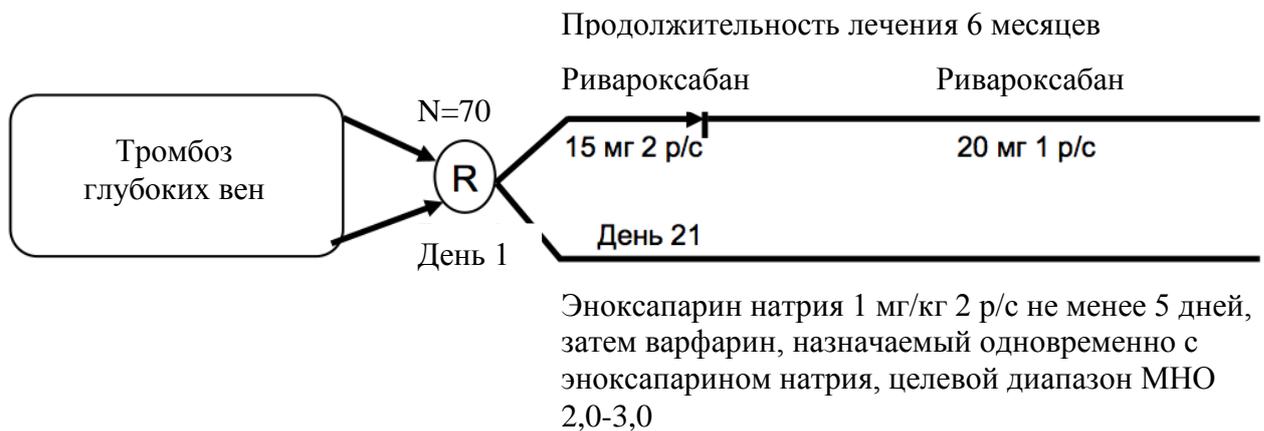


Рисунок 5.2. Рандомизация пациентов в группу ривароксабана и группу стандартной терапии

Для стратификации пациентов по риску развития кровотечений применялась шкала HAS-BLED, согласно которой пациенты в группе ривароксабана и стандартной терапии были разделены на страты высокого и низкого риска развития кровотечений:

- 1-2 балла по шкале HAS-BLED – страта низкого риска;
- 3 и более баллов по шкале HAS-BLED – страта высокого риска.

Таким образом, в группе пациентов, получавших ривароксабан для лечения ТГВ (n=32), было сформировано две страты:

- страта 1 - высокого риска кровотечений (n=15);
- страта 2 - низкого риска кровотечений (n=17).

В группе стандартной терапии пациенты также были разделены на две страты:

- страта 3 - высокого риска кровотечений (n=15);
- страта 4 - низкого риска кровотечений (n=15).

Средние значения суммы баллов были наибольшими в стратах высокого риска кровотечений (первая и третья), которые статистически значимо отличались от результатов в стратах низкого риска (рисунок 5.3):

- страта 1 среднее значение суммы баллов $3,96 \pm 0,83$;
- страта 2 среднее значение суммы баллов $1,75 \pm 0,47$ ($p=0,036$);
- страта 3 среднее значение суммы баллов $4,02 \pm 0,71$;
- страта 4 среднее значение суммы баллов $2,01 \pm 0,35$ ($p=0,029$).

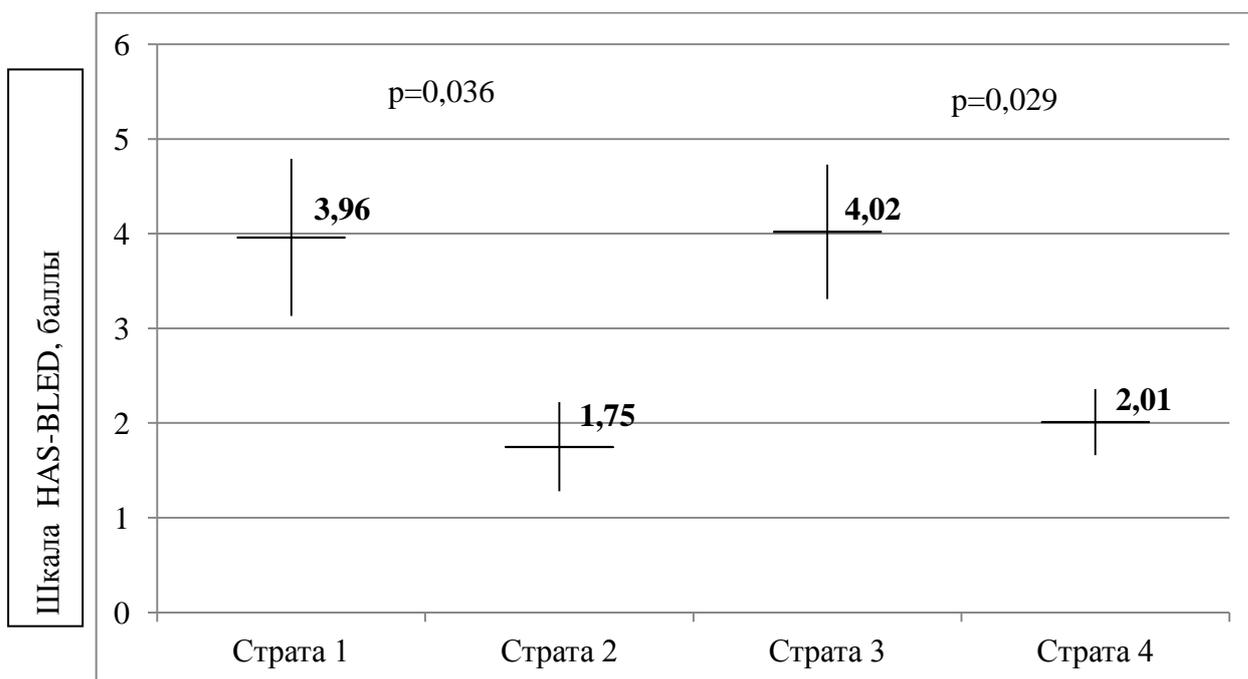


Рисунок 5.3. Сумма баллов по шкале HAS-BLED

Антропометрические и демографические характеристики пациентов

Основные антропометрические и демографические характеристики представлены в таблице 5.1. Пациенты, включенные в исследование, были сопоставимы по полу и возрасту между собой. В стратах 1 и 3 преобладали пациенты старше 65 лет, доля которых составила 60% и 77% соответственно. В страте высокого риска кровотечения на стандартной терапии число женщин составило 60%, тогда как в остальных стратах численно преобладали мужчины.

Индекс массы тела (ИМТ) был повышен среди пациентов всех групп: большинство составили пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25-29,9 кг/м²)

и ожирением (30 кг/м^2 и более). Согласно полученным данным, статистически значимых различий по демографическим и антропометрическим характеристикам между стратами пациентов обнаружено не было.

Таблица 5.1. Демографические характеристики групп

Характеристики	Группа I		Группа II	
	Страта 1, n=15	Страта 2, n=17	Страта 3, n=15	Страта 4, n=15
Средний возраст, Me (IQR 25; 75)	70,2 (61; 78)	68 (59; 75)	69 (62; 77)	68 (63; 79)
До 65 лет, n (%)	6 (40%)	10 (59%)	5 (33%)	7 (47%)
Старше 65 лет, n (%)	9 (60%)	7 (41%)	10 (77%)	8 (53%)
Пол:				
Мужчины, n (%)	9 (60%)	9 (53%)	6 (40%)	8 (53%)
Женщины, n (%)	6 (40%)	8 (47%)	9 (60%)	7 (47%)
ИМТ, кг/м^2 , Me (IQR 25; 75)	28,7 (26; 32,1)	27,9 (24,2; 28,7)	28,2 (24,4; 29,9)	27,1 (23,1; 29,3)

Сопутствующая патология

Сопутствующие заболевания отражены в таблице 5.2. Сопутствующая патология сердечно-сосудистой системы отмечалась у всех пациентов, включенных в исследование. Наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь у 77% пациентов и ишемическая болезнь сердца у 65% пациентов. ТГВ носил рецидивирующий характер у 5 пациентов, получавших ривароксабан, и у 4 пациентов в группе стандартной терапии. Среди пациентов из страт высокого риска, получавших ривароксабан и НМГ/АВК (страты 1 и 3) чаще встречались заболевания печени (3/15 и 4/15 соответственно) и почек (4/15 и 5/15 случаев соответственно).

Таблица 5.2. Сопутствующая патология у пациентов с ТГВ

Заболевания	Группа I		Группа II	
	Страта 1, n=15	Страта 2, n=17	Страта 3, n=15	Страта 4, n=15
ИБС, n (%)	7 (47%)	9 (53%)	13 (87%)	11 (73%)
ГБ, n (%)	14 (93%)	12 (71%)	12 (80%)	10 (67%)
Перенесенный ОНМК, n (%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (13%)	1 (7%)
ВТЭО в анамнезе, n (%)	3 (20%)	2 (12%)	1 (7%)	3 (20%)
Анемия различного генеза, n (%)	3 (20%)	1 (6%)	2 (13%)	2 (13%)
Паренхиматозные болезни печени, n (%)	3 (20%)	1 (6%)	4 (27%)	2 (13%)
Хронические заболевания почек, n (%)	4 (27%)	2 (12%)	5 (33%)	2 (13%)

Примечание: ИБС - ишемическая болезнь сердца, ГБ - гипертоническая болезнь, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

Исходные результаты физикального осмотра и лабораторно-инструментальных методов исследования

При проведении физикального осмотра у всех пациентов вычислялся индекс Wells для определения вероятности наличия ТГВ нижних конечностей. Значение медианы индекса составило 3 (1,9; 4,8). Вероятность наличия ТГВ у большинства пациентов в каждой страте определялась как высокая, поскольку данные пациенты суммарно набрали 3 и больше баллов: 7, 9, 8 и 6 пациентов соответственно из страт 1, 2, 3 и 4 (рисунок 5.4).

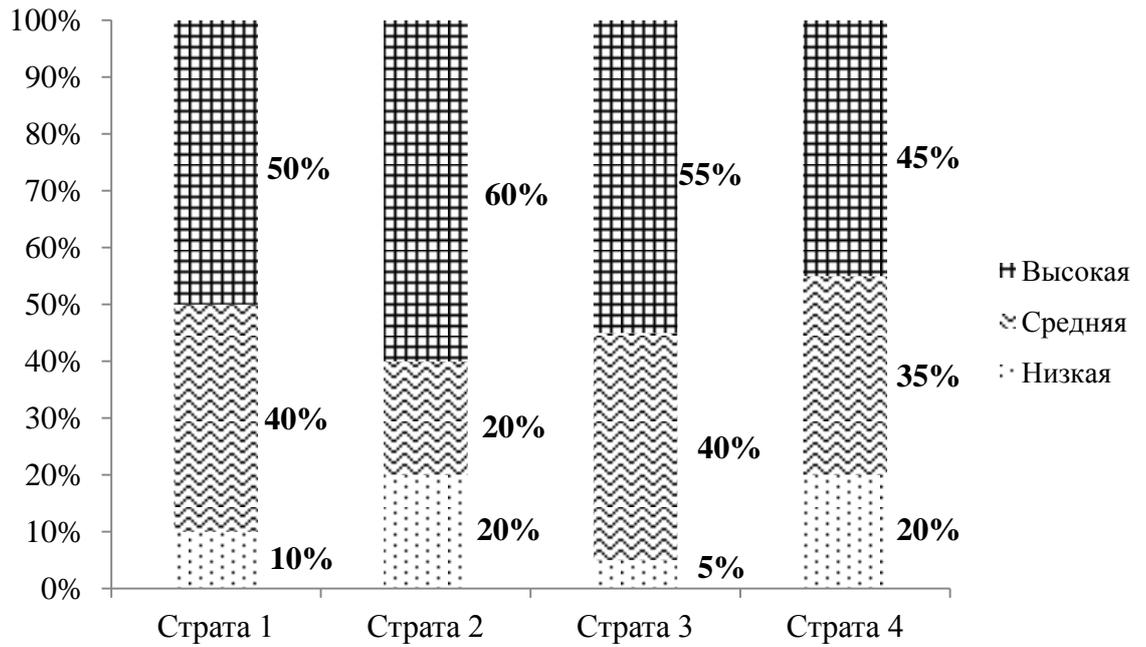


Рисунок 5.4. Значения индекса Wells

Всем пациентам при включении в исследование выполнялся комплекс лабораторных методов исследования (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, исследование свертывающей системы) и инструментальная диагностика ТГВ и его осложнений (компрессионное дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей и ЭКГ) (таблица 5.3).

Таблица 5.3. Результаты лабораторно-инструментальных методов исследования на этапе скрининга пациентов

Метод исследования/ показатель	Группа I		Группа II	
	Страта 1, n=15	Страта 2, n=17	Страта 3, n=15	Страта 4, n=15
Общий анализ крови				
Эритроциты, $10^{12}/л$, Me (IQR 25; 75)	4,75 (4,42; 4,96)	4,66 (4,32; 4,88)	4,79 (4,45; 4,95)	4,68 (4,48; 5,03)
Гемоглобин, г/л, Me (IQR 25; 75)	140 (132; 150)	135 (130; 151)	138,5 (133; 155)	139 (131; 149)
Гематокрит, %, Me (IQR 25; 75)	41,15 (38,9; 44,1)	39,6 (38,3; 44)	40,95 (39; 45,2)	41,85 (38,8; 44,65)
Тромбоциты $10^9/л$, Me (IQR 25; 75)	253 (209; 293)	245 (215; 280)	250 (212; 289)	241 (198; 272)
Общий анализ мочи				
Относительная плотность, Me (IQR 25; 75)	1021 (1014; 1023)	1021 (1018; 1026)	1018 (1013; 1024)	1020 (1015; 1024)
pH, Me (IQR 25; 75)	6 (5,5; 6)	6 (5,5; 6)	5,5 (5,5; 6)	6 (5,5; 6)
Биохимический анализ крови				
<i>Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)</i>	<i>120 (91; 167)*</i>	<i>86 (70; 126)*</i>	<i>115 (90; 154)#</i>	<i>100 (75; 132)#</i>
<i>СКФ, мл/мин/1,73м², Me (IQR 25; 75)</i>	<i>67 (58; 90)£</i>	<i>80 (68; 113)£</i>	<i>75 (63; 96)¥</i>	<i>87 (72; 115)¥</i>
Мочевина, ммоль/л, Me (IQR 25; 75)	5,25 (4,4; 6,1)	5,3 (4,6; 6,3)	4,9 (4,3; 6,2)	5,3 (4,75; 6,2)
АлАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	16 (14; 24)	19 (15; 26)	19 (15; 24)	22,5 (15,5; 27)
АсАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	18,5 (17; 23)	20,5 (17; 23)	19,5 (18; 23)	21,5 (16; 26)
Общий билирубин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)	9,7 (7,5; 11,9)	10,05 (7,3; 13)	9,4 (7,2; 11,8)	11,2 (8,25; 13)
Коагулограмма				
ПВ, с, Me (IQR 25; 75)	12 (8; 15)	11 (8; 14)	12 (9; 15)	13 (9; 16)
МНО, Me (IQR 25; 75)	1,24 (0,9; 1,5)	1,3 (1,0; 1,63)	1,29 (1,14; 1,61)	1,4 (1,09; 1,57)
АЧТВ, с, Me (IQR 25; 75)	25 (19; 31)	27 (20; 34)	26 (21; 32)	25,5 (20; 32)
Комплексное дуплексное ангиоканирование вен нижних конечностей				
Окклюзионный тромбоз, n (%)	15 (100%)	17 (100%)	15 (100%)	15 (100%)
ЭКГ				
Клинически значимая патология, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Примечание: * - p страта 1 vs страта 2 0,042; # - p страта 3 vs страта 4 0,047; £ - p страта 1 vs страта 2 0,039; ¥ - p страта 3 vs страта 4 0,043.

При включении пациентов в исследование значения лабораторных показателей ОАК и ОАМ находились в пределах референсных значений у всех пациентов. Статистически значимых различий в количестве эритроцитов, тромбоцитов, уровне гемоглобина и гематокрита, относительной плотности и рН мочи между изучаемыми подгруппами обнаружено не было.

В биохимическом анализе крови в группе ривароксабана отмечено статистически достоверное различие в значении креатинина в его абсолютных значениях и при расчете СКФ по Кокрофту-Голту между стратами высокого и низкого риска (концентрация креатинина: 120 (91; 167) vs 86 (70; 126), $p=0,042$, соответственно; СКФ по Кокрофту-Голту: 67 (58; 90) vs 80 (68; 113), $p=0,039$, соответственно). В группе пациентов, получавших стандартную терапию ТГВ, отмечено значимое повышение уровня креатинина и снижение СКФ в страте пациентов высокого риска развития кровотечений (концентрация креатинина: 115 (90; 154) vs 100 (75; 132), $p=0,0472$, соответственно; СКФ по Кокрофту-Голту: 75 (63; 96) vs 87 (72; 115), $p=0,043$, соответственно) (см. таблицу 5.3). Показатели коагулограммы (протромбиновое время, МНО и АЧТВ) находились в пределах референсных значений, статистически достоверные различия между стратами отсутствовали.

При проведении инструментальных методов диагностики всем пациентам было выполнено компрессионное дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей, по результатам которого у всех пациентов во всех стратах был выявлен окклюзионный характер поражения вен нижних конечностей. При проведении электрокардиографии клинически значимая патология, которая могла бы стать противопоказанием для участия в исследовании, не была выявлена ни у одного пациента.

Длительность наблюдения

Все пациенты, включенные в исследование в соответствии с протоколом, получали терапию на стационарном и амбулаторном этапах лечения. Медиана продолжительности госпитализации пациентов, получавших ривароксабан,

включая страты 1 и 2, составила 12 (9; 15) дней, в группе стандартной терапии (страты 3 и 4) - 16 (10; 19) дней ($p=0,0214$). Таким образом, длительность нахождения пациентов, получавших НМГ/АВК для лечения ТГВ, в стационаре была статистически значимо дольше, чем у пациентов на ривароксабане.

Назначение исследуемого препарата и препаратов сравнения.

У пациентов в группе ривароксабана доза препарата назначалась в соответствии с протоколом, отклонений в режиме дозирования не было.

В группе стандартной терапии пациенты получали эноксапарин натрия, доза которого рассчитывалась в зависимости от массы тела пациента (1 мг/кг дважды в сутки). Медиана дозы эноксапарина натрия в страте 3 составила 182 (123; 204) мг в сутки, в страте 4 - 175 (134; 199) мг в сутки ($p=0,24$). Длительность терапии НМГ составила в страте 3 - 5,5 (4,8; 6,9) дней, в страте 4 - 6,2 (5,2; 7,0) дней ($p=0,79$). Варфарин назначался одновременно с введением первой дозы эноксапарина натрия в стартовой дозе 5 мг с последующей титрацией по результатам лабораторного мониторинга МНО. Титрация дозы варфарина на протяжении всего исследования проводилась в страте 3 в 78% случаев, в страте 4 в 62% (рисунок 5.5).

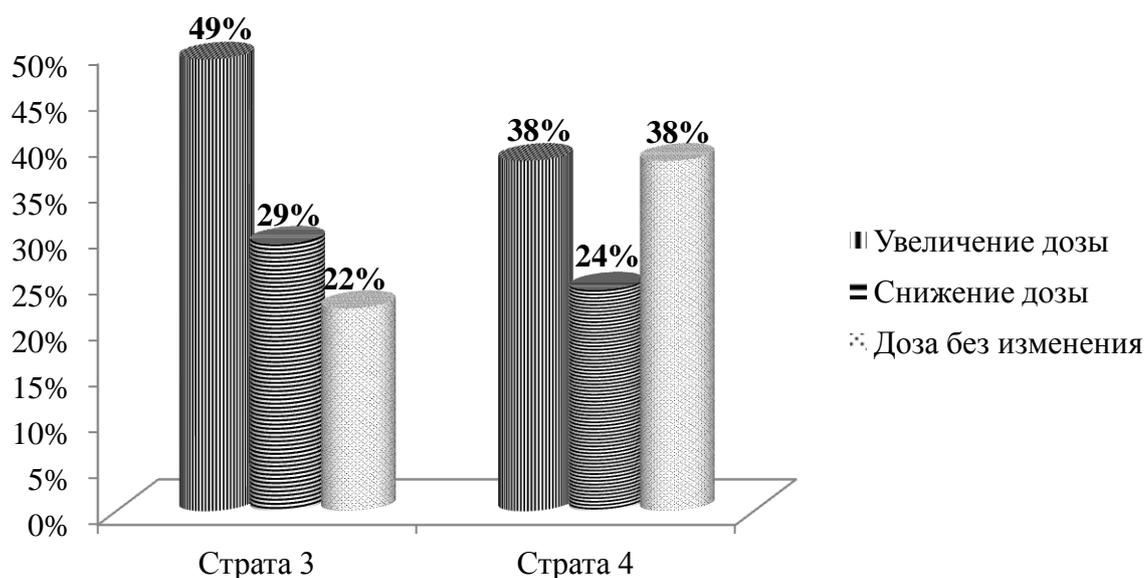


Рисунок 5.5. Титрация суточных доз варфарина

Динамика лабораторных показателей

В соответствии с протоколом исследуемые лабораторные показатели включали ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови и коагулограмму. Контроль данных лабораторных параметров осуществлялся на визитах 2, 3, 4 и 5.

В таблице 5.4 приведены результаты лабораторных параметров ОАК на протяжении всего исследования. Показатели концентрации эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и гематокрита в крови пациентов статистически значимо не изменились, поскольку значение $p > 0,05$. Следует отметить, что в страте 1 у пациентки женского пола отмечалось снижение уровня гемоглобина со 130 г/л до 115 г/л в связи с развитием однократного ректального кровотечения. В страте 3 в одном случае у пациентки женского пола имело место снижение уровня эритроцитов с $4,12 \cdot 10^{12}/л$ до $2,9 \cdot 10^{12}/л$ и падение концентрации гемоглобина на 32 г/л (со 143 г/л до 111 г/л), во втором случае у пациента мужского пола зарегистрировано снижение концентрации гемоглобина на 24 г/л (со 126 г/л до 102 г/л).

Таблица 5.4. Динамика показателей ОАК на протяжении исследования

Страта	Показатель	Визит 2 (неделя 1)	Визит 3 (неделя 4)	Визит 4 (неделя 12)	Визит 5 (неделя 24)
Страта 1	Эритроциты, $10^{12}/л$, Me (IQR 25; 75)	4,8 (4,47; 4,93)	4,72 (4,47; 4,92)	4,73 (4,51; 5,01)	4,76 (4,56; 5,04)
	Гемоглобин, г/л, Me (IQR 25; 75)	149 (134; 162)	137 (130; 149)	139 (128; 150)	141 (130; 153)
	Гематокрит, %, Me (IQR 25; 75)	44,35 (40,4; 46,9)	41,5 (39,9; 43,9)	41,7 (39,9; 44)	42,8 (39,3; 44,8)
	Тромбоциты $10^9/л$, Me (IQR 25; 75)	220 (209; 267)	210 (193; 259)	225 (193; 270)	241 (198; 272)
Страта 2	Эритроциты, $10^{12}/л$, Me (IQR 25; 75)	4,7 (4,55; 4,76)	4,63 (4,43; 4,8)	4,64 (4,48; 4,86)	4,72 (4,56; 4,99)
	Гемоглобин, г/л, Me (IQR 25; 75)	142 (134; 145)	138 (129; 142)	140 (128; 143)	140 (134; 147)
	Гематокрит, %, Me (IQR 25; 75)	42,95 (40,9; 43,2)	41,45 (39,5; 42,4)	41,5 (38,8; 42,9)	42,1 (39,8; 43,7)
	Тромбоциты $10^9/л$, Me (IQR 25; 75)	198 (167; 263)	218 (201; 249)	211 (184; 253)	222 (210; 243)
Страта 3	Эритроциты, $10^{12}/л$, Me (IQR 25; 75)	4,69 (4,45; 4,93)	4,67 (4,47; 5,4)	4,81 (4,47; 5,03)	4,65 (4,33; 4,89)
	Гемоглобин, г/л, Me (IQR 25; 75)	140 (132; 148)	139 (131; 150)	138 (132; 156)	134 (130; 150)
	Гематокрит, %, Me (IQR 25; 75)	42,1 (38,9; 44)	41,9 (39; 45)	40,9 (38; 43)	39,7 (38,5; 44)
	Тромбоциты $10^9/л$, Me (IQR 25; 75)	237 (197; 280)	239 (203; 269)	249 (212; 286)	246 (215; 280)
Страта 4	Эритроциты, $10^{12}/л$, Me (IQR 25; 75)	4,64 (4,45; 4,88)	4,57 (4,46; 4,79)	4,65 (4,45; 4,82)	4,67 (4,47; 4,87)
	Гемоглобин, г/л, Me (IQR 25; 75)	140 (134; 145)	138 (134; 143)	138 (132; 143)	139 (133; 145)
	Гематокрит, %, Me (IQR 25; 75)	41,7 (39,4; 45,4)	40,7 (39,1; 41,9)	40,5 (39,5; 42,8)	40,9 (39,4; 42,1)
	Тромбоциты $10^9/л$, Me (IQR 25; 75)	229 (202; 263)	225 (198; 258)	226 (207; 278)	231 (204; 297)

Анализ динамики количественных показателей мочи - относительная плотность и рН - статистически значимых различий не выявил. При оценке наличия эритроцитов в микроскопическом осадке различия между стратами также обнаружены не были (таблица 5.5). В страте 4 у одного пациента мужского пола был отмечен эпизод однократной макрогематурии с наличием эритроцитов в микроскопическом осадке мочи до 50-70 в поле зрения.

Таблица 5.5. Динамика показателей ОАМ на протяжении исследования

Страта	Показатель	Визит 2 (неделя 1)	Визит 3 (неделя 4)	Визит 4 (неделя 12)	Визит 5 (неделя 24)
Страта 1	Относительная плотность, Ме (IQR 25; 75)	1021 (1018; 1026)	1018 (1013; 1024)	1020 (1015; 1024)	1020 (1014; 1027)
	pH, Ме (IQR 25; 75)	6 (5,5; 6)	6 (5,5; 6)	5,5 (5,5; 6)	6 (5,5; 6,25)
	Содержание эритроцитов в микроскопическом осадке, Ме (IQR 25; 75)	1,2 (0,2; 2)	0,8 (0,1; 1)	1 (1; 3)	1,1 (0,8; 2)
Страта 2	Относительная плотность, Ме (IQR 25; 75)	1020 (1013; 1023)	1020 (1015; 1024)	1021 (1015; 1025)	1019 (1013; 1023)
	pH, Ме (IQR 25; 75)	6 (5,5; 6)	6 (5,5; 6,5)	6 (5,5; 6,5)	6 (5,5; 6)
	Содержание эритроцитов в микроскопическом осадке, Ме (IQR 25; 75)	1 (1; 2)	1,2 (0,9; 2,3)	1,1 (1; 2)	0,5 (0,1; 0,9)
Страта 3	Относительная плотность, Ме (IQR 25; 75)	1027 (1017; 1030)	1019 (1015; 1027)	1020 (1015; 1027)	1022 (1017; 1025)
	pH, Ме (IQR 25; 75)	5,75 (5,5; 6)	6 (5,5; 6)	5,5 (5,5; 6)	5,7 (5,5; 6,5)
	Содержание эритроцитов в микроскопическом осадке, Ме (IQR 25; 75)	1,3 (1; 1,9)	1 (1; 1,5)	1,5 (1,1; 2)	2 (1,5; 3)
Страта 4	Относительная плотность, Ме (IQR 25; 75)	1020 (1016; 1024)	1019 (1015; 1024)	1024 (1017; 1029)	1018 (1014; 1023)
	pH, Ме (IQR 25; 75)	6 (5,5; 6)	5,5 (5,5; 6)	6 (5,5; 6)	5,5 (5,5; 6)
	Содержание эритроцитов в микроскопическом осадке, Ме (IQR 25; 75)	0,9 (0,5; 1,5)	1 (0,5; 1,3)	2 (1,5; 2,5)	1,7 (1,0; 2,3)

В биохимическом анализе крови у пациентов, участвовавших в исследовании, определялось содержание креатинина с расчетом клиренса по Кокрофту-Голту, мочевины, АлАТ, АсАТ и общей фракции билирубина (таблица 5.6).

Между стратами 1 и 2 (высокого и низкого риска), получавшими ривароксабан, на протяжении всего исследования отмечалось статистически значимое различие в концентрации креатинина и СКФ, что свидетельствует о сохраняющемся нарушении фильтрационной функции почек среди пациентов высокого риска развития кровотечений. Между стратами 3 и 4 отмечена аналогичная тенденция по показателям креатинина и СКФ. Пациенты, находившиеся в страте 3, характеризовались статистически более высокими значениями креатинина и низким показателем СКФ, чем пациенты из страты 4.

На визите №4 между пациентами страты 1 и 3 было зафиксировано статистически значимое межгрупповое различие в значении АлАТ, однако выявленное изменение клинического значения не имело, так как показатели у всех пациентов, участвовавших в исследовании, находились в диапазоне лабораторных норм.

Таблица 5.6. Динамика показателей биохимического анализа крови на протяжении исследования

Страта	Показатель	Визит 2 (неделя 1)	Визит 3 (неделя 4)	Визит 4 (неделя 12)	Визит 5 (неделя 24)
Страта 1	Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)	127 (96; 150)*	124 (90; 161)*	130 (100; 155)*	122 (95; 162)*
	СКФ, мл/мин/1,73 м², Me (IQR 25; 75)	70 (55; 87)[#]	68 (52; 89)[#]	74 (60; 96)[#]	69 (58; 84)[#]
	Мочевина, ммоль/л, Me (IQR 25; 75)	5,3 (4,6; 6,3)	4,9 (4,3; 6,2)	5,3 (4,75; 6,2)	5,2 (4,6; 6,4)
	АЛАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	19 (15; 26)	19 (15; 24)	19,5 (17,5; 24,5)[£]	22,5 (15,5; 27,5)
	АСАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	20,5 (17; 23)	19,5 (18; 23)	21,5 (16; 26)	20,5 (16; 23)
	Общий билирубин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)	10,05 (7,3; 13)	9,4 (7,2; 11,8)	11,25 (8,25; 13,3)	10,6 (7,9; 12,4)
Страта 2	Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)	80 (62; 100)*	85 (68; 103)*	91 (67; 107)*	82 (69; 99)*
	СКФ, мл/мин/1,73 м², Me (IQR 25; 75)	83 (70; 102)[#]	82 (71; 97)[#]	86 (74; 97)[#]	80 (70; 93)[#]
	Мочевина, ммоль/л, Me (IQR 25; 75)	5,4 (4,4; 6,3)	4,9 (4; 5,9)	5,1 (4,2; 6,3)	5 (3,85; 5,7)
	АлАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	16,5 (12; 23)	18 (14; 26)	21 (14; 27)	13,5 (9; 23)
	АсАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	19 (15; 22)	21 (18; 25)	20 (17; 25)	17,5 (14,5; 23)
	Общий билирубин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)	10,5 (8; 13,1)	9,9 (7,8; 12,5)	11 (7,8; 13,1)	11,35 (9,45; 13,4)
Страта 3	Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)	118 (92; 140)[¥]	124 (93; 137)[¥]	117 (82; 142)[¥]	114 (86; 145)[¥]
	СКФ, мл/мин/1,73 м², Me (IQR 25; 75)	67 (55; 91)[§]	72 (60; 94)[§]	70 (60; 81)[§]	77 (62; 91)[§]
	Мочевина, ммоль/л, Me (IQR 25; 75)	5,2 (4,3; 6,1)	5,1 (4,2; 6,4)	5,5 (4,6; 7,1)	5 (4,7; 6,1)
	АлАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	16,5 (13; 27)	18 (14; 24)	16 (12; 22)[£]	18,5 (15; 27)
	АсАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	18,5 (17; 27)	20 (16; 25)	21 (18; 27)	20 (17; 25)
	Общий билирубин, мкмоль/л,	8,9 (7,7; 11,3)	9,5 (7,5; 11,8)	9,25 (7; 12,6)	9,4 (7,2; 11,2)
Страта 4	Креатинин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)	95 (72; 120)[¥]	90 (70; 99)[¥]	84 (71; 110)[¥]	83 (78; 114)[¥]
	СКФ, мл/мин/1,73 м², Me (IQR 25; 75)	90 (72; 112)[§]	87 (69; 108)[§]	93 (71; 107)[§]	90 (73; 109)[§]
	Мочевина, ммоль/л, Me (IQR 25; 75)	5,5 (4,5; 7)	6,1 (4,85; 7,3)	5,25 (4,1; 6,25)	5,85 (4,25; 7,1)
	АлАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	16,5 (13; 27)	18 (14; 24)	18,5 (15; 27)	18,5 (15; 27)
	АсАТ, ЕД/л, Me (IQR 25; 75)	18,5 (16; 21)	21 (18; 25)	19 (16; 28)	22 (18; 27)
	Общий билирубин, мкмоль/л, Me (IQR 25; 75)	9,6 (7,35; 11,5)	9,35 (7,4; 12,6)	8,95 (7,75; 10,4)	10,05 (8,05; 11,9)

Примечание: * - р страта 1 vs страта 2 - 0,047; 0,039; 0,045; 0,048 на визитах № 2, 3, 4 и 5 соответственно; [#] - р страта 1 vs страта 2 - 0,038; 0,029; 0,03; 0,041 на визитах № 2, 3, 4 и 5 соответственно; [£] - р страта 1 vs страта 3 - 0,042 на визите № 4; [¥] - р страта 3 vs страта 4 - 0,041; 0,046; 0,032; 0,037 на визитах № 2, 3, 4 и 5 соответственно; [§] - р страта 3 vs страта 4 - 0,037; 0,045; 0,049; 0,036 на визитах № 2, 3, 4 и 5 соответственно.

Мониторинг показателей гемостаза в стратах 1 и 2 включал в себя определение протромбинового времени с использованием реактива Neoplastin. Показатель МНО у пациентов, получавших ривароксабан, не использовался ввиду его неинформативности. В стратах 3 и 4 производилось определение протромбинового времени с использованием реактива Neoplastin и последующим расчетом МНО, согласно инструкции по медицинскому применению.

При определении протромбинового времени отмечалось дозозависимое увеличение протромбинового времени во всех стратах, что говорит о достижении гипокоагуляции на фоне терапии антикоагулянтами (как варфарина, так и ривароксабана) (рисунок 5.6). Следует отметить, что в группе пациентов, получавших ривароксабан для лечения ТГВ, отмечено закономерное увеличение медианы протромбинового времени на визите №2 в сравнении с визитом №3: для страты 1 медиана протромбинового времени на визите №2 составила 27 (20;29) с, на визите №3 - 20 (15,3; 23,7) с, $p=0,038$; для страты 2 - 25 (18,4; 25) с vs 19 (16; 23,9) с, $p=0,042$, соответственно. Данное статистически значимое отличие можно объяснить тем фактом, что на визите №2 пациенты получали ривароксабан в суточной дозе 30 мг (по 15 мг дважды в сутки), на визите №3 - 20 мг.

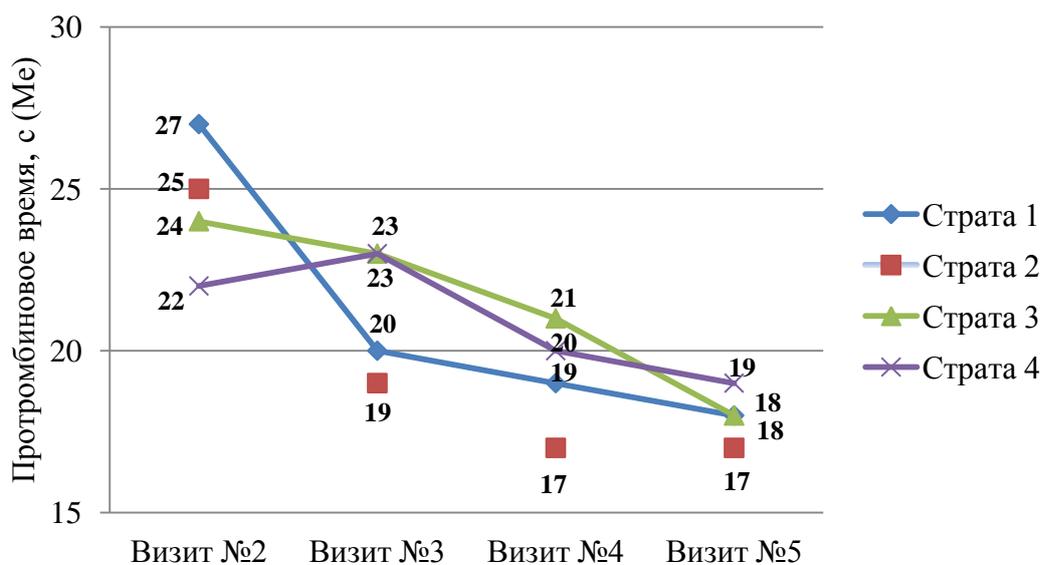


Рисунок 5.6. Динамика протромбинового времени на протяжении исследования

Медиана протромбинового времени составила в страте 1 20,3 (13; 25,3) с, в страте 2 - 18,8 (10,8; 23,4) с, в страте 3 - 21,5 (15,2; 28,6) с и в страте 4 - 21 (14,7; 25,8) с (таблица 5.7). Таким образом, максимальное удлинение протромбинового времени было характерно для пациентов, получавших варфарин (страты 3 и 4).

Таблица 5.7. Медиана протромбинового времени на протяжении исследования

Показатель	Страта 1, n=15	Страта 2, n=17	Страта 3, n=15	Страта 4, n=15
Протромбиновое время, с, Me (IQR 25; 75)	20,3 (13; 25,3)	18,8 (10,8; 23,4)	21,5 (15,2; 28,6)	21 (14,7; 25,8)

Лабораторный контроль МНО осуществлялся в стратах 3 и 4 с целью расчета и контроля поддерживающей дозы варфарина для нахождения в целевом диапазоне 2,0-3,0 (рисунок 5.7). Время нахождения МНО в "терапевтическом окне" для страты 3 составило 52%, для страты 4 - 55%.

Для пациентов с высоким риском развития кровотечений на визитах 2, 3 и 5 отмечена тенденция к более высокому значению МНО и приближению к верхней границе целевого диапазона: на визите №2 - 2,7 (2,3; 3,68) vs 2,54 (2,03; 2,9), $p=0,058$; на визите №3 - 2,87 (2,48; 3,74) vs 2,31 (1,98; 2,87), $p=0,054$; на визите №5 - 2,63 (2,24; 3,4) vs 2,46 (2,0; 2,96), $p=0,08$. На визите №4 отмечена обратная тенденция к увеличению медианы МНО в страте низкого риска по отношению к страте высокого риска геморрагических осложнений: 2,39 (1,87; 2,96) vs 2,85 (2,47; 3,42), $p=0,09$.

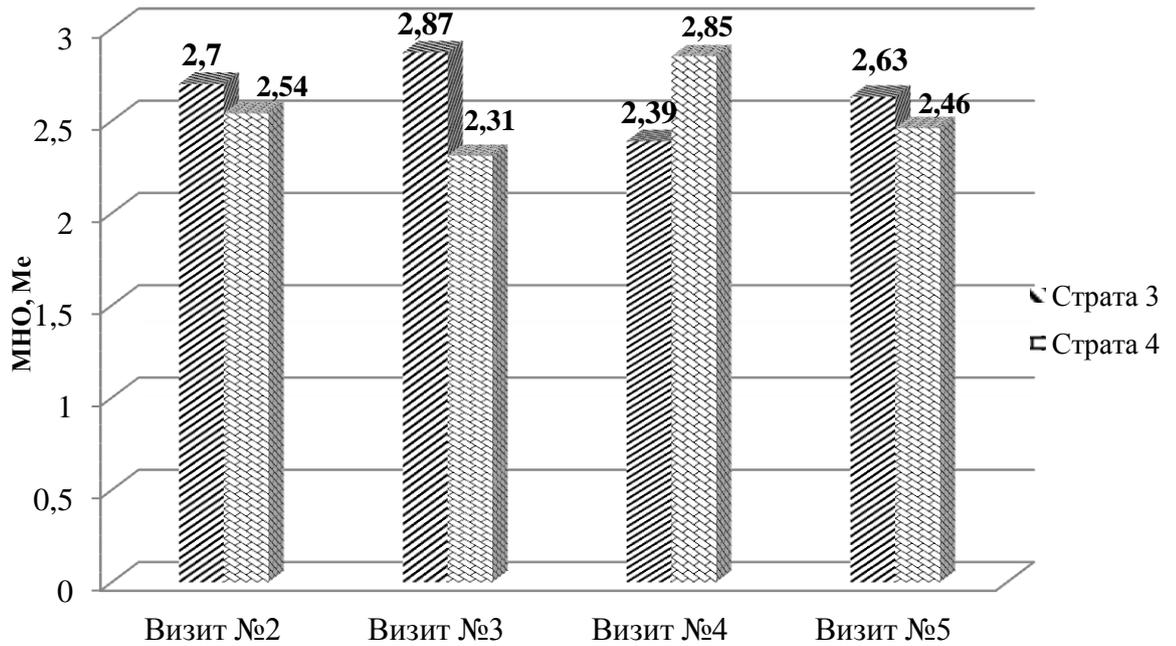


Рисунок 5.7. Динамика МНО на протяжении исследования

Анализ геморрагических осложнений

В течение всего периода наблюдения за пациентами геморрагические осложнения развились у 17,7% пациентов (n=11).

Большие кровотечения развились у 3 пациентов (4,8%), клинически значимые небольшие кровотечения - у 8 пациентов (12,9%).

В группе ривароксабана суммарное количество кровотечений (больших и клинически значимых небольших) составило 6% (n=2), в группе варфарина - 30% (n=9), относительный риск 0,21 (95% ДИ 0,05-0,89; p=0,034).

Таким образом, у пациентов, получавших ривароксабан, количество геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) было статистически значимо меньше, чем в группе варфарина (рисунок 5.8).

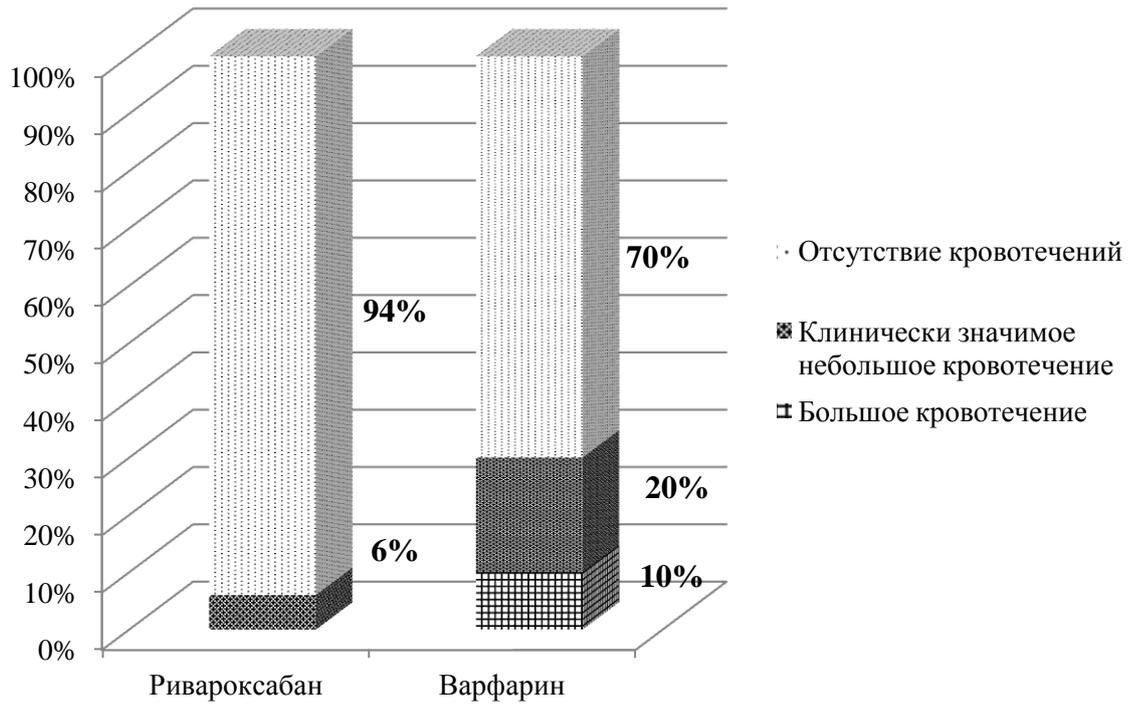


Рисунок 5.8. Клинические исходы безопасности

В таблице 5.7 приведены все эпизоды развившихся геморрагических осложнений у пациентов высокого и низкого риска, получавших ривароксабан и стандартную терапию (эноксапарин натрия/варфарин) для лечения ТГВ.

Таблица 5.7. Геморрагические осложнения антикоагулянтной терапии за 24 недели

Геморрагическое осложнение	Высокий риск кровотечений			Низкий риск кровотечений		
	Страта 1, n (%)	Страта 3, n (%)	ОР (95% ДИ)	Страта 2, n (%)	Страта 4, n (%)	ОР (95% ДИ)
Большие кровотечения, из них	0 (0%)	3 (20%)	0,14 (0,008-2,55), p=0,19	0 (0%)	0 (0%)	0,89 (0,02-42,26), p=0,95
Определенной локализации		1 (6,5%)				
С снижением гемоглобина ≥ 20 г/л, трансфузией ≥ 2 доз эритроцитарной массы или цельной крови		2 (13%)				
Клинически значимые небольшие кровотечения, из них	2 (13%)	3 (20%)	0,67 (0,13-3,44), p=0,63	0 (0%)	3 (20%)	0,13 (0,007-2,28), p=0,16
Ректальное кровотечение	1 (6,5%)					
Гематурия (макроскопическая)					1 (6,5%)	
Носовое кровотечение	1 (6,5%)	2 (13%)				
Десневое кровотечение		1 (6,5%)			1 (6,5%)	
Подкожная гематома					1 (6,5%)	
Все кровотечения	2 (13%)	6 (40%)	0,33 (0,08-1,39), p=0,13	0 (0%)	3 (20%)	0,13 (0,007-2,28), p=0,16

Примечание: ОР - относительный риск, ДИ - доверительный интервал

Среди пациентов высокого риска геморрагических осложнений была выявлена тенденция большей частоты развития больших кровотечений на фоне приема варфарина, в сравнении с ривароксабаном: в страте 1 эпизоды больших кровотечений зарегистрированы не были, в страте 3 антикоагулянтная терапия осложнилась развитием больших кровотечений у 20% пациентов (0 (0%) vs 3 (20%); ОР 0,14; 95% ДИ 0,008-2,55; p=0,19).

Клинически значимые небольшие кровотечения среди пациентов высокого риска характеризовались сопоставимой частотой развития как у

пациентов, получавших ривароксабан (страта 1), так и варфарин (страта 3): 2 (13%) vs 3 (20%); ОР 0,67; 95% ДИ 0,13-3,44; $p=0,63$.

Таким образом, среди пациентов высокого риска эпизоды геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших) характеризовались тенденцией к более частому развитию у пациентов, получавших для длительной терапии варфарин (2 (13%) vs 6 (40%); ОР 0,33; 95% ДИ 0,08-1,39; $p=0,13$).

У пациентов с низким риском развития кровотечений эпизоды больших кровотечений зарегистрированы не были (ОР 0,89; 95% ДИ 0,02-42,26; $p=0,95$). Частота встречаемости небольших клинически значимых кровотечений характеризовалась тенденцией к увеличению их числа в страте варфарина (страта 4): в страте 2 клинически значимые небольшие кровотечения выявлены не были, в страте 4 их число составило 3 (20%) (ОР 0,13; 95% ДИ 0,007-2,28; $p=0,16$).

Характеристика геморрагических осложнений

Все эпизоды больших кровотечений были зафиксированы в страте 3 (пациенты высокого риска, получавшие стандартную терапию). У двух пациентов мужского и женского пола имело место снижение уровня гемоглобина на 32 г/л и 24 г/л соответственно, что позволило расценить данные состояния как эпизоды больших геморрагий. На момент развития НПР варфарин был отменен. Кровотечения развились при суточной дозе варфарина 5 мг и 6,25 мг соответственно, определение МНО в момент развития НПР выявило значения 3,65 и 4,03 соответственно. Проведенный комплекс лечебно-диагностических мероприятий выявил у данных пациентов наличие эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В одном случае при приеме варфарина было отмечено развитие внутрисуставного кровоизлияния травматического генеза. При обследовании результаты лабораторных показателей находились в пределах референсных значений.

Помимо эпизодов больших кровотечений в страте 3 также были зарегистрированы 3 случая (20%) клинически значимых небольших

кровотечений: у двух пациентов возникли спонтанные носовые кровотечения, у одного пациента - эпизод десневого кровотечения. Все возникшие эпизоды геморрагических осложнений не сопровождались изменениями лабораторных показателей системы гемостаза, купировались самостоятельно.

В страте 4 эпизоды клинически значимых небольших кровотечений развились у 3 пациентов (20%), включившие в себя десневое кровотечение, макроскопическую гематурию и подкожную гематому правой верхней конечности. Случай с макроскопической гематурией характеризовался появлением эритроцитов (50-70 в поле зрения) при проведении микроскопии мочевого осадка. Пациент с развившейся подкожной гематомой предъявлял жалобы на умеренную боль в месте локализации. Параметры ОАК, биохимического анализа и коагулограммы у данных пациентов находились в пределах нормы.

Среди пациентов, принимавших ривароксабан, у двух пациентов (13%) были зафиксированы клинически значимые небольшие кровотечения. В первом случае развился однократный эпизод ректального кровотечения у пациентки женского пола, который сопровождался снижением гемоглобина на 15 г/л. Исследуемый препарат был отменен на протяжении двух суток, в течение которых пациентке проводилось эндоскопическое исследование терминального отдела толстого кишечника. Источник кровотечения выявлен не был, поэтому прием препарата был продолжен в прежнем режиме. Во втором случае у пациента развился эпизод носового кровотечения, которое самостоятельно прекратилось через 5 минут.

На основании полученных данных нами предложен алгоритм назначения антикоагулянтной терапии для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей с учетом возможного риска развития геморрагических осложнений (рисунок 5.9).

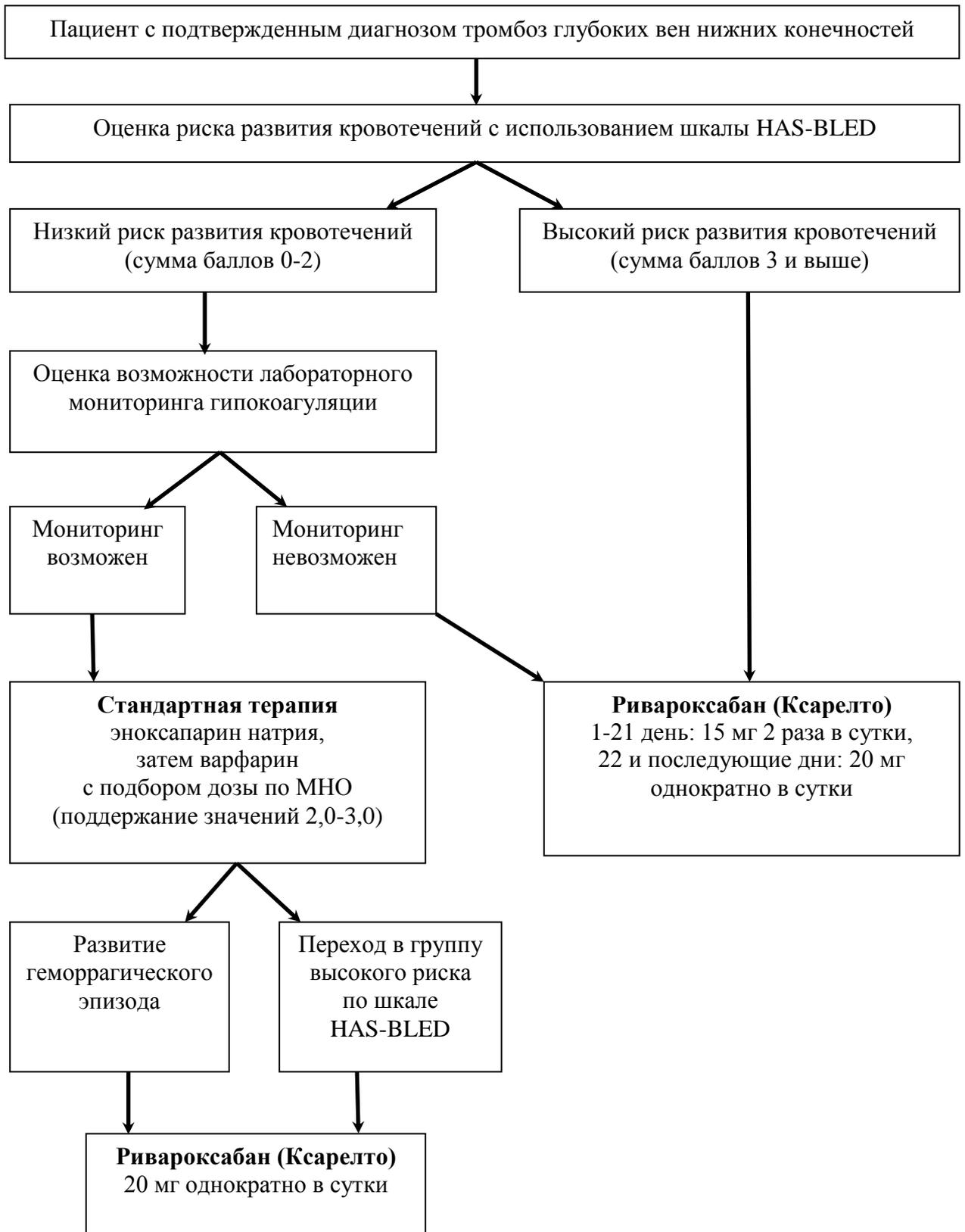


Рисунок 5.9. Алгоритм выбора режима антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На сегодняшний день ВТЭО представляют большую проблему для здравоохранения в связи с возможным развитием серьезных исходов для пациентов, перенесших ТГВ и/или ТЭЛА.

Эффективная и безопасная терапия ВТЭО включает в себя несколько направлений: проведение оперативных вмешательств (при наличии эмболоопасного тромба, рецидивирующей ТЭЛА с высокой легочной гипертензией и неэффективности антикоагулянтной терапии) и консервативное ведение пациентов. Основу медикаментозной терапии ВТЭО составляет назначение антикоагулянтной терапии при отсутствии противопоказаний еще до инструментальной верификации диагноза (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015; ACCP (Chest), 2012; ESC, 2014).

Рациональное применение лекарственных средств, заложенное в руководствах, стандартах и рекомендациях, не всегда находит свое применение в условиях клинической практики. Для того, чтобы оценить эффективность и безопасность назначаемых препаратов, выявить различные эффекты лекарственных средств (благоприятные или нежелательные), определить взаимосвязь между изменениями в состоянии здоровья и приемом лекарственных средств, оценить риск и частоту выявленных эффектов в популяции проводятся фармакоэпидемиологические исследования (Петров В.И., Недогода С.В., Сабанов А.В., 2005; Петров В.И., 2006).

Проведенное исследование является попыткой дать системную оценку проблеме безопасности антикоагулянтной терапии при лечении ТГВ, выявить преимущества и недостатки НОАК и стандартной схемы ведения пациентов и предложить пути решения имеющихся трудностей.

Для оценки эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с ТГВ в реальной клинической практике было проведено фармакоэпидемиологическое исследование.

В исследование было включено 200 пациентов с диагнозом ТГВ. Парентеральные антикоагулянты были назначены подавляющему количеству пациентов с ТГВ - 91% (n=182). Причины отказа от терапии АКПД в ИБ отражены не были.

Среди пероральных антикоагулянтов назначался варфарин в 75,5% случаев (n=151). 24,5% пациентов с ТГВ не получали непрямые антикоагулянты, при этом обоснования или противопоказания к применению АКНД в ИБ отсутствовали. Варфарин применяется в медицине уже более полувека, и его эффективность в лечении и профилактике тромбозов подтверждена рядом клинических исследований (Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., 1998; АССР (Chest), 2012). Проведенное в 1960-х годах XX столетия исследование Barritt D. et al. доказало, что терапия варфарином позволяет снизить риск рецидива тромбоза на 90-95%, в 2 раза уменьшается вероятность развития ТЭЛА, госпитальная летальность сокращается на 25%. Эти данные подтверждают необходимость применения непрямых антикоагулянтов для вторичной профилактики ТГВ (Barritt D.W., Jordan S.C., 1960).

Длительное применение варфарина существенно снижает риск рецидива ТГВ и ВТЭО (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015; АССР (Chest), 2012; ESC, 2014). По результатам данного исследования четверть пациентов с ТГВ, не получавших терапию пероральными антикоагулянтами, находилась в группе повышенного риска развития ретромбоза и поздних осложнений в виде посттромботической болезни (Van Dongen C.J. et al., 2005).

В подавляющем большинстве случаев для лечения ТГВ применялся НФГ, который является неотъемлемой частью терапии на начальном этапе, так как его быстрое начало действия, возможность внутривенного и подкожного введения

позволяют в короткие сроки достичь необходимой концентрации для обеспечения эффективной гипокоагуляции.

Эффективность терапии НФГ зависит от дозы и способа введения (АССР (Chest), 2012). При подкожном введении НФГ оказывает свое терапевтическое действие в дозе 30000 МЕ в сутки и больше (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015; АССР (Cest), 2012; Kearon C. et al., 2006; Prandoni P. et al., 2004). Однако, анализируя суточные дозы НФГ, можно сделать вывод, что лечебные дозы назначались только у 15% пациентов (n=25) в объеме 30000 МЕ в сутки, в остальных случаях дозы НФГ (10000 МЕ – 24000 МЕ в сутки) были недостаточны для достижения целевой гипокоагуляции. Согласно данным проведенного исследования, у 85% пациентов с ТГВ, получавших низкие дозы НФГ, риск рецидива тромбоза был выше, в сравнении с пациентами, которым назначались рекомендованные лечебные дозы НФГ (Smith S. et al., 2010).

Коррекция дозы НФГ в сторону ее увеличения производилась лишь у 1% пациентов, чего явно было недостаточно для достижения эффективного гипокоагуляционного эффекта гепарина с учетом того, что большинство назначенных суточных доз изначально были низкими.

Одновременно с введением лечебных доз парентеральных антикоагулянтов должны быть назначены АКНД, препаратом выбора среди которых является варфарин. Длительность совместного приема прямых и непрямых антикоагулянтов составляет не менее 5 дней. Продолжительность монотерапии варфарном определяется многими факторами: при наличии обратимых причин ТГВ пероральные антикоагулянты отменяются через 3-6 месяцев лечения, в случаях возникновения ТГВ без видимой причины, рецидива ВТЭО показано длительное (неопределенно долгое) применение АВК (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015).

Несмотря на то, что эффективность терапии варфаринем не вызывает сомнений, при его назначении увеличивается вероятность побочных эффектов от

лечения (Сычев Д.А. и др., 2007). Основной опасностью при назначении варфарина остается развитие кровотечений, по данным крупных исследований они возникают с частотой до 26%, а количество больших и фатальных составляет до 4,2% (Gorter J.W., 1999). В настоящее время имеется большое количество методов контроля терапии парентеральными антикоагулянтами, однако риск развития кровотечений при назначении данной группы препаратов остается высоким.

Следовательно, изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к АКНД, остается крайне актуальным. Общеизвестно, что одним из таких факторов являются генетические особенности пациента (Сычев Д.А. и др., 2006). В течение длительного времени считалось, что снижению риска осложнений при использовании варфарина способствует фармакогенетическое тестирование полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1* с целью расчета поддерживающей дозы с помощью специальных методик. Результаты проведенного Sanderson S et al. (2005 год) мета-анализа 9 крупных исследований (2775 пациентов) демонстрировали снижение риска кровотечений у больных, которым подбирали дозу АКНД на основе фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*, по сравнению с больными, которым доза варфарина подбиралась традиционно (Sanderson S., Emery J., Higgins J., 2005). Однако в более поздних работах было показано, что фармакогенетический подход к дозированию варфарина не имеет преимуществ перед стандартной схемой его назначения (Stergiopoulos K et al., 2014).

Ряд отечественных авторов также исследовали возможность применения фармакогенетического тестирования (определения полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*) в российской клинической практике. Фармакогенетическое тестирование способствовало уменьшению срока подбора дозы варфарина, снижению частоты эпизодов чрезмерной гипокоагуляции в 3 раза, кровотечений в 4,5 раза (Сычев Д.А. и др., 2010), госпитализаций пациентов по поводу кровотечений и тромботических осложнений на 43% (Epstein R.S. et al., 2010).

В проведенном фармакоэпидемиологическом исследовании случаи использования фармакогенетического исследования перед назначением варфарина не встречались. Стартовая доза назначалась эмпирически, которая, согласно инструкции по медицинскому применению, составила 5 мг однократно в сутки только 64% случаев (n=97) (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Варфарин Никомед, таблетки 2,5 мг. Никомед Дания АпС, Дания). У остальных пациентов начальные дозы варфарина варьировали в диапазоне 2,5 мг – 10 мг, что существенно увеличивает риск развития тромбозов или геморрагических побочных эффектов.

Для повышения эффективности терапии варфарином необходима тщательная титрация суточной дозы в соответствии с имеющимся алгоритмом на основе значений МНО (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений, 2015). В данном исследовании в 79% случаев титрация дозы варфарина не осуществлялась, что привело к неэффективной гипокоагуляции, существенно увеличило риск ретромбоза в венозном бассейне. Можно предположить, что основной причиной, удерживающей врачей от необходимой коррекции дозы, чаще в сторону ее увеличения, является трудоемкость подбора индивидуальной дозы препарата, сложность достижения эффективного взаимодействия с пациентом, боязнь развития геморрагических осложнений, особенно больших и жизнеугрожающих кровотечений.

Лабораторный мониторинг антикоагулянтной терапии остается краеугольным камнем в лечении тромбозов и тромбоэмболических состояний. Назначение НФГ требует проведение адекватного лабораторного контроля, притом наиболее предпочтительна ранняя агрессивная тактика с достижением целевых значений АЧТВ в первые 24 часа от поступления, что позволяет уменьшить госпитальную смертность и смертность в течение 30 дней (Smith S. et al., 2010). В данном исследовании было выявлено, что АЧТВ определялось лишь у 36% пациентов (n=61), что не соответствует современным российским и зарубежным рекомендациям (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению

и профилактике венозных тромбозмболических осложнений, 2015; АССР (Chest), 2012; ESC, 2014). Достижение рекомендованного удлинения АЧТВ в 1,5–2,5 раза выше нормы было зарегистрировано у минимального количества пациентов с ТГВ (n=10), что составило 6% от числа больных, получающих НФГ.

По результатам проведенного исследования на начальном этапе лечения ТГВ подавляющее большинство пациентов не получили должного гипокоагуляционного эффекта от терапии НФГ, что можно объяснить низкими суточными дозами препарата (менее 30000 МЕ), отсутствием эффективного лабораторного контроля и коррекции дозы в сторону увеличения в зависимости от показателей АЧТВ.

Для оценки эффективности гипокоагуляционного эффекта варфарина пациентам с ТГВ определялось МНО в 97% случаев. Анализ ИБ показал, что проводившаяся коррекция дозы варфарина в зависимости от результатов МНО составила всего лишь 21% случаев, чего явно было недостаточно. При нахождении МНО вне целевых значений, необходимо корректировать дозу варфарина согласно алгоритму его дозирования (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений, 2015).

Диапазон значений МНО, в которых соотношение риск/польза антикоагулянтной терапии является оптимальным, составляет 2,0 - 3,0. Данный вывод сделан на основании результатов исследования Kearon С. et al., в котором сравнивалась эффективность терапии варфарином в двух группах: в первой группе доза варфарина подбиралась для достижения МНО в диапазоне 1,5-1,9, во второй целевое значение МНО составляло 2,0-3,0. У пациентов первой группы риск рецидива ВТЭО был выше (ОР 2,8; 95% ДИ 1,1-7,0), при сопоставимом риске развития больших кровотечений (ОР 1,2, 95% ДИ 0,4-3,0) (Kearon С. et al., 2003).

Данные, полученные в ходе проведенного исследования показали, что целевой гипокоагуляции достигли только 28% пациентов, получавших варфарин (n=42), что можно объяснить отсутствием изменения поддерживающей дозы

препарата. Следовательно, только этой части пациентов с ТГВ проводилась адекватная терапия АКНД с оптимальным соотношением эффективности и безопасности.

46% пациентов, значение МНО которых составляло 2,0 и ниже, находились в группе риска по рецидиву венозных тромбозов в дальнейшем и возможному развитию поздних осложнений ТГВ в виде посттромботической болезни.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что антикоагулянтная терапия ТГВ имеет ряд проблем, связанных с недостаточной титрацией дозы парентеральных и пероральных антикоагулянтов с целью достижения целевой гипокоагуляции по результатам лабораторных тестов АЧТВ для НФГ и МНО для варфарина.

В исследованиях отечественных авторов, посвященных эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии обращает на себя внимание низкая частота назначения варфарина. Так минимальная частота назначения варфарина была зарегистрирована в поликлиниках Смоленска - 1% и Рязани - 3,5% (Корнева Е.В. и др., 2005; Лукьянов М.М. и др., 2014).

В исследовании Гаврисюка Е.В. и др. было показано, что лишь 8% амбулаторных пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий получали адекватную терапию варфарином, когда достигался и поддерживался целевой уровень гипокоагуляции (Гаврисюк Е.В. и др. 2012).

В исследовании Линчака Р.М. и др. частота назначения варфарина в условиях клинической практики составила 25,2%. При этом ежемесячный контроль МНО проводился только у 19,6%, тогда как более чем в 75% случаев мониторинг МНО либо не осуществлялся, либо осуществлялся 1 раз в 3 месяца и реже (Линчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., 2015).

Необходимость контроля безопасности антикоагулянтной терапии, в частности пероральным антикоагулянтом - варфарином, не вызывает сомнений. Прием варфарина сопряжен с повышенным риском геморрагических осложнений вследствие узкого терапевтического коридора, непредсказуемой

фармакокинетики и фармакодинамики, взаимодействия с лекарственными препаратами и продуктами питания, индивидуальной чувствительности, которые определяют большой разброс в поддерживающих дозах препарата, обеспечивающих адекватный уровень гипокоагуляции (даже при нахождении МНО в пределах терапевтического диапазона) (Сычёв Д.А., 2010; Mahan С., Spyropoulos А., 2012; Scaglione F., 2013; Ansell J. et al., 2004).

Ежегодно большие кровотечения на фоне приема антагонистов витамина К составляют от 0,2% до 5,2%, среди которых фатальные кровотечения составляют 0,07-0,7%. Малые кровотечения в клинической практике встречаются гораздо чаще: около 15%, принимающих варфарин, испытывали хотя бы один эпизод небольшого кровотечения в год (Krauth D. et al., 1987; Levine M. et al., 2001). Однако, при проведении данного исследования в первичной медицинской документации не было зарегистрировано ни одного случая развития кровотечений, что можно объяснить нежеланием врачей фиксировать информацию об осложнениях лекарственной терапии в ИБ.

В то же время была выявлена группа пациентов с повышенным риском развития кровотечений, которую составили 7% пациентов со значением МНО перед выпиской из стационара выше 3,0. Существенно в данной группе возрастает риск внутримозговых кровоизлияний, который сопряжен со значением МНО. Увеличение МНО выше 3,0 не дает дополнительных преимуществ в эффективности лечения, при этом в 2,5 раза возрастает риск развития внутримозгового кровоизлияния, а в диапазоне МНО от 4,0 до 6,0 этот риск увеличивается в 16 раз (Palareti G., Leali N., Coccheri S., 1996). Согласно другим данным, увеличение МНО на каждые 0,5 единицы выше терапевтического диапазона повышает возможность развития геморрагического инсульта в 1,37 раз. (Gorter J.W., 1999).

Следует отметить, что практикующими врачами достаточно часто для оценки эффективности и безопасности терапии парентеральными и пероральными антикоагулянтами использовались такие лабораторные параметры как ВСК (у 50% пациентов, получавших НФГ) и ПТИ (у 96% пациентов,

принимавших варфарин). В настоящее время ВСК рекомендуется определять только при назначении НФГ по поводу чрескожного коронарного вмешательства и операций с использованием аппарата искусственного кровообращения (АССР (Chest), 2012). Определение ПТИ не позволяет оценить эффективность и безопасность терапии варфарином, так как при лабораторном определении данного показателя используется нестандартизированный тромбопластин (Pooler L., 2004).

Полученные данные свидетельствуют о том, что терапия прямыми и непрямыми антикоагулянтами при ТГВ имеет ряд недостатков, что, в свою очередь, сказывается на ее эффективности и безопасности:

- назначение низких доз НФГ и варфарина;
- недостаточно активный мониторинг гипокоагуляции;
- использование нестандартизированных методов лабораторного контроля;
- отсутствие коррекции фармакотерапии (титрование дозы) в зависимости от полученных лабораторных результатов;
- недостижение целевой гипокоагуляции.

Решение этих проблем тесно связано с организационными вопросами оказания помощи пациентам, получающим антикоагулянтные препараты, и улучшением контроля качества терапии непрямыми антикоагулянтами. К мероприятиям первой группы относится обучение пациентов, получающих варфарин, для повышения их комплаентности и снижения ошибок в процессе лечения. Открытие антикоагулянтных клиник или кабинетов повышает качество антикоагулянтной терапии и снижает количество осложнений (Wilson J.S. et al., 2003; Witt D., Humphries T., 2003).

Проблема безопасности лекарственной терапии в настоящее время остается достаточно актуальной, поскольку НПР являются причиной от 4% до 12% всех госпитализаций в США и занимают шестое место среди причин смерти населения (Ge F., He Q-Y., 2009; Shashi A. et al., 2010). Одновременно с этим побочные реакции представляют собой значительное бремя на ресурсы здравоохранения. В

большинстве развитых стран 15-20% бюджета лечебных учреждений тратится на лечение НПР (Routledge P. A. et al., 2004).

Контроль безопасного применения ЛС является стратегической целью в развитии здравоохранения и сохранения здоровья нации (Указ Президента Российской Федерации от 12 мая 2009 г. № 537 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года»). Практически реализовать данную цель можно с помощью мониторинга НПР в клинической практике.

Учитывая тот факт, что при проведении фармакоэпидемиологического анализа и оценке безопасности антикоагулянтной терапии не было выявлено эпизодов геморрагических осложнений у пациентов с ТГВ, в рамках данной диссертационной работы на втором этапе для определения частоты и структуры НЛР на антитромботические препараты был проведен ретроспективный анализ данных, полученных из РЦМБЛС по Волгоградской области.

Создание РЦМБЛС позволило систематизировать и структурировать работу по сбору, регистрации и анализу информации о побочном действии ЛС. С момента создания Волгоградского РЦМБЛС в 2010 г. по 2015 г было получено 970 извещений о возникших НПР, что составило в среднем 162 извещений в год. "Золотым стандартом" метода спонтанных сообщений считается, что на 1 млн жителей в РЦМБЛС должно поступать 200 - 300 случаев НПР в год. С учетом того, что в Волгоградской области проживает около 2,5 млн человек, ожидаемое количество карт-извещений должно составлять 500-750 в год (Российский статистический ежегодник, 2015). Причину такой низкой активности врачей можно объяснить нехваткой времени для заполнения карт, непониманием важности данной работы и сложностью в установлении связи "НПР-ЛС" (Смусева О.Н., Соловкина Ю.В., 2012).

За время работы Волгоградского РЦМБЛС осуществлена организационно-методическая работа по проведению образовательных мероприятий по вопросам безопасности применения ЛС, организации мониторинга НПР в регионе: организованы 3 областные конференции, 2 конференции для организаторов здравоохранения г. Волгограда и области (главных врачей и заместителей

главных врачей ЛПУ), более 10 семинаров в ЛПУ г. Волгограда. В результате в 2011 году отмечается трехкратное увеличение количества поступивших сообщений о НПР по сравнению с 2010 г, количество поступивших карт-извещений на АТС увеличилось с 1 до 10 (Смусева О.Н., 2014).

70% всех развившихся НПР были зарегистрированы у женщин, что соответствует литературным данным о том, что женский пол является одним из факторов риска развития НПР (Miller M.A., 2001). Согласно информации, полученной из карт, средний возраст мужчин и женщин был около 60 лет. Результаты нашего исследования подтверждают данные о том, что побочные реакции на ЛС чаще возникают у лиц пожилого возраста (Kunnoor N.S. et al., 2014).

Из общего числа присланных карт-извещений, на долю антитромботических средств (АТС) пришлось 4,1% (n=40). Учитывая тот факт, что карты-извещения о подозреваемых НПР подаются далеко не во всех случаях, реальная частота развития НПР на фоне терапии АТС значительно выше.

Среди АТС на антитромбоцитарные препараты пришлось всего 12,5% карт. Все возникшие НПР были типа В и проявлялись ангионевротическим отеком, крапивницей и тошнотой. В ходе данного исследования НПР типа А (кровотечения) на антитромбоцитарные препараты зарегистрированы не были, что согласуется с литературными данными о том, что частота геморрагических осложнений на данные препараты составляет 1,5% в год (Ng W. et al., 2006). Отсутствие кровотечений на терапии антитромбоцитарными ЛС можно объяснить высоким профилем безопасности препаратов, возможностью использования модифицированных форм доставки, низким риском межлекарственного взаимодействия (Минушкина Л.О., 2014).

Среди прямых антикоагулянтов также в 60% случаев регистрировались НПР типа В. Данный факт связан с тем, что помимо увеличения риска развития иммунной тромбоцитопении и остеопороза, данная группа ЛС вызывает кожные аллергические реакции по типу уртикарных высыпаний, что и было зарегистрировано в данном исследовании (АССР (Chest), 2012).

В группе АКНД наиболее часто назначаемым ЛС является варфарин (более 2 млн назначений в год в США) (Козлова Т.В., Таратута Т.В., 2008). В данном исследовании на варфарин пришлось 60% зарегистрированных НПР от всех карт-извещений, поданных на АТС. Столь высокий процент НПР связан, вероятнее всего, с механизмом действия препарата, особенностями его фармакокинетики и фармакодинамики, высоким риском межлекарственного взаимодействия. Лечение варфарином может сопровождаться побочными реакциями со стороны различных органов и систем: со стороны крови и лимфатической системы, со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения со стороны кожи и подкожных тканей, нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушения со стороны печени, кроме того также имеет место неэффективность терапии (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Варфарин Никомед, таблетки 2,5 мг. Никомед Дания АпС, Дания).

Среди негеморрагических побочных действий варфарина были зарегистрированы НПР типа В (крапивница) в 10% случаев и НПР типа F (неэффективность терапии), однако частота их возникновения, согласно инструкции по медицинскому применению, определяется как редкая ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Варфарин Никомед, таблетки 2,5 мг. Никомед Дания АпС, Дания).

Наиболее частыми НПР возникающими на фоне лечения варфарином, являются НПР типа А, а именно кровотечения различной степени тяжести и локализации, которые по частоте встречаемости расцениваются как очень частые ($\geq 1/10$) и частые ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). По данным карт-извещений, поданных на варфарин, было выявлено, что НПР типа А фиксировались в 82% случаев (20/24). По данным разных авторов, ежегодно кровотечения возникают в 0,2-15% случаев, что зависит от источника, клинической и лабораторных составляющих кровопотери (Levine M.N. et al., 2001; Palareti G. et al., 1997).

В структуре НПР на долю больших кровотечений пришлось 53%, малые кровотечения развились в 29% случаев. Достаточно высокий процент

кровотечений на фоне терапии варфарином можно объяснить тем, что все эпизоды зарегистрированных НПР типа А признаны серьезными. И в соответствии с действующим законодательством РФ (Федеральный закон № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 года «Об обращении лекарственных средств» и приказ Минздравсоцразвития РФ № 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения») субъекты обращения ЛС обязаны сообщать в первую очередь о серьезных НПР. Это свидетельствует о том, что врачи осознают задачи системы мониторинга безопасности ЛС.

Кроме этого, в случаях развившегося большого кровотечения отмечена тенденция к увеличению среднесуточной дозы принимаемого варфарина ($4,75 \pm 1,8$ мг vs $3,91 \pm 1,1$ мг,) и закономерному повышению значения МНО ($4,07 \pm 1,4$ vs $3,7 \pm 1,4$). Это позволяет говорить о бесконтрольном приеме препарата и выходе показателей МНО из терапевтического коридора 2,0-3,0 с развитием чрезмерной гипокоагуляции, в результате чего существенно увеличивается риск развития кровотечений.

В результате проведенного исследования было зафиксировано два летальных исхода на фоне применения варфарина (вследствие развившихся больших кровотечений). В среднем, частота фатальных кровотечений составляет 0,1% в год (Hylek E.M. et al., 2003). Данные НПР были расценены как тип А, которые описаны в инструкции по медицинскому применению ЛС, следовательно, более тщательный подбор дозы препарата и регулярный лабораторный контроль могли предотвратить смерти пациентов.

Таким образом, проведенное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование позволило выявить структуру НПР на фоне лечения АТС. Наиболее частой причиной развития НПР были непрямые антикоагулянты, а именно варфарин. Однако, НПР, возникшие на фоне лечения данным препаратом явились типом А, которые достаточно легко прогнозировать и предотвратить. Основной метод контроля терапии варфарином достаточно прост и сводится к своевременному измерению МНО с последующей титрацией дозы, однако на

практике организация правильного измерения и контроля дозы сложны. Это связано как с организационными моментами (предварительная запись, получение направления на исследование), так и с экономической составляющей (отсутствие реактивов, ограничение количества пациентов) (Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю., 2012).

С выходом на рынок НОАК появилась возможность решить проблему нерациональной антикоагулянтной терапии варфарином. В настоящее время имеются два класса препаратов: прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат) и прямые ингибиторы Ха фактора (ривароксабан, апиксабан).

Применение НОАК характеризуется благоприятным профилем безопасности и меньшей частотой возникновения НПР, что было подтверждено результатами данного ретроспективного анализа. На ривароксабан и дабигатран за исследуемый период поступило по одному сообщению о подозреваемой НПР. Терапия ривароксабаном осложнилась эпизодом малого кровотечения (по типу полименорреи), на фоне назначения дабигатрана было отмечено развитие НПР типа В, проявившейся гипертермией и жидким стулом.

Применение ривароксабана для лечения пациентов с ТГВ изучалось в крупном РКИ EINSTEIN-DVT, в котором было доказано, что монотерапия ривароксабаном в сравнении со стандартной терапией НФГ/НМГ + варфарин сопоставима по эффективности и безопасности и, несомненно, имеет ряд преимуществ: препарат работает в фиксированных дозах, удобен в применении и не требует рутинного лабораторного контроля (EINSTEIN-DVT Investigators, 2010).

В связи с этим представляется особенно важным изучить проблему безопасности применения ривароксабана в сравнении со стандартной терапией для лечения ТГВ в российской популяции пациентов, оценить риски развития кровотечений в рамках проспективного исследования.

В проспективном сравнительном исследовании безопасности применения ривароксабана и стандартной терапии приняло участие 70 пациентов. В анализ

полученных данных была включена популяция PP (per protocol), которая составила 62 человека.

Для пациентов, получавших ривароксабан, длительность госпитализации, в среднем, укорачивалась на 4 дня (12 (9; 15) vs 16 (10; 19), $p=0,0214$), что обусловлено отсутствием необходимости подбора дозы препарата. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных и отечественных исследований: так, в исследовании Калинина Р.Е. и соавт. получены схожие результаты в уменьшении срока пребывания пациента в стационаре ($8,9\pm 2,67$ дня vs $16,3\pm 4,34$ дня, $p<0,05$) (EINSTEIN Investigators, 2010; Калинин Р.Е. и др., 2015).

По основным демографическим характеристикам все группы оказались относительно однородными (критерий значимости превышал 0,05). Средний возраст был наибольшим у пациентов высокого риска, получавших ривароксабан и стандартную терапию для лечения ТГВ (страта 1 и 3). Возраст старше 65 лет является независимым клиническим фактором риска развития геморрагических осложнений на фоне антикоагулянтной терапии, в данном исследовании число пациентов старше 65 лет было наибольшим среди пациентов высокого риска, что согласуется с данными литературы о влиянии возраста на частоту развития кровотечений (Werth S. et al., 2015).

При анализе сопутствующей терапии у пациентов, входящих в страты высокого риска (страты 1 и 3) чаще были выявлены заболевания печени (20% и 27%, соответственно) и почек (27% и 33% соответственно), которые также являются факторами риска геморрагических осложнений (Pisters R. et al., 2010).

Для своевременной и точной диагностики тромботического поражения венозного русла нижних конечностей всем пациентам был проведен комплекс физикальных и лабораторно-инструментальных методов обследования. С целью определения клинической вероятности наличия ТГВ у всех пациентов рассчитывался индекс Wells на основании результатов осмотра. Таким образом, у большинства пациентов в каждой страте вероятность тромботического процесса расценивалась как средняя и высокая. Результаты физикального осмотра были подтверждены компрессионным дуплексным ангиоканированием вен нижних

конечностей, на котором определялся окклюзионный характер тромбоза венозного русла у всех включенных пациентов (Prevention and treatment of venous thromboembolism, 2013).

В данном исследовании с целью стратификации пациентов по риску развития кровотечений использовалась шкала HAS-BLED, которая широко зарекомендовала себя в российских исследованиях, посвященных мониторингу безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий (Морева О.В. и др., 2015; Закиров Н.У., Ирисов Д.Б., Курбанов Р.Д., 2013).

Шкала HAS-BLED показала наибольшую предсказательную доступность среди всех имеющихся для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов с ВТЭО, что послужило возможностью использовать ее в проспективном исследовании (Piovella C. et al., 2014; Riva N. et al., 2014).

С помощью шкалы HAS-BLED пациенты, получавшие ривароксабан или стандартную терапию, были разделены по риску развития геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии, в результате чего сформировались 4 страты. В стратах высокого риска (страты 1 и 3) средние значения суммы баллов составили $3,96 \pm 0,83$ и $4,02 \pm 0,71$ баллов соответственно, что подтверждает наличие в них пациентов с высоким риском геморрагических осложнений. В стратах низкого риска (страты 2 и 4) сумма баллов составила $1,75 \pm 0,47$ и $2,01 \pm 0,35$ соответственно.

Каждый из параметров шкалы HAS-BLED вносит свой вклад в риск кровотечений при приеме пациентами антикоагулянтных препаратов.

Влияние уровня артериального давления (АД) на риск геморрагических осложнений было показано рядом зарубежных авторов. Так, была отмечена корреляция между частотой геморрагического инсульта и уровнем систолического давления: при систолическом АД 84-123 мм. рт. ст. риск внутримозговых кровоизлияний составлял 0,04% в год, при значениях 141-192 мм. рт. ст. - 0,32% в год (Gyh L., Frison L., Grind M., 2007). В данном исследовании число пациентов с артериальной гипертензией составило 93% и 80% в стратах высокого риска (страты 1 и 3) и 70% и 73% в стратах низкого риска

(страты 2 и 4). Наличие артериальной гипертензии является дополнительным фактором риска кровотечений, который имеет большое значение в рутинной клинической практике. В связи с этим у пациентов с ТГВ, получающих терапию антикоагулянтами, необходим более тщательный и жесткий контроль целевых значений АД.

Поражения и нарушения функции печени способны вызывать нарушения в системе гемостаза, в частности удлинять протромбиновое время и повышать значение МНО, что может привести к избыточной гипокоагуляции (Mammen E.F., 1992).

Поэтому наличие клинических и/или лабораторных изменений в функции печени является одним из факторов риска кровотечений. В исследованиях Landefeld C. et al. и Bridgen M. et al. выявлена достоверная корреляция между ухудшением функции печени (поражение алкогольной или иной этиологии) и геморрагическими осложнениями, сопровождающимися повышением МНО (Landefeld C.S. et al., 1987; Brigden M.L. et al., 1998).

Среди пациентов, включенных в проспективное исследование, паренхиматозные заболевания печени (в основном неалкогольная жировая болезнь печени) встречались у 20% и 27% в стратах 1 и 3 соответственно, в стратах низкого риска данная патология регистрировалась у 7% и 14% пациентов соответственно. При лабораторном мониторинге печеночных трансаминаз и общего билирубина достоверных различий между стратами не отмечалось. За время проведения исследования увеличение уровней билирубина и трансаминаз регистрировалось во всех стратах с низкой частотой, между стратами не было выявлено статистически значимых различий.

Наличие в анамнезе патологии почек было зарегистрировано у пациентов высокого риска (страты 1 и 3) в 27% и 33% случаев, в стратах низкого риска (страты 2 и 4) - в 12% и 13% случаев. Согласно литературным данным, у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) чаще возникают кровотечения на фоне приема антикоагулянтных препаратов, контроль МНО у таких пациентов

представляет собой определенные трудности (Напалков Д.А., Соколова А.А., 2014).

Среди показателей фильтрационной способности почек было определено статистически значимое повышение концентрации креатинина и снижение СКФ у пациентов высокого риска, получавших терапию варфарином и ривароксабаном. Хронические заболевания почек чаще встречались в диагнозах у пациентов, входящих в страты 1 и 3. Следует отметить, что в соответствии с инструкцией по медицинскому применению ривароксабана, у пациентов с ХБП коррекция режима дозирования препарата не осуществлялась, поскольку препарат применяется в стандартных терапевтических дозах при СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м² (Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто[®] таблетки покрытые пленочной оболочкой 15 мг, 20 мг, Байер Шеринг Фарма АГ, Германия). Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) не включались в исследование. Анализ результатов использования ривароксабана и стандартного подхода по данным РКИ EINSTEIN-DVT И EINSTEIN-PE у больных с нормальной функцией почек (клиренс креатинина не ниже 80 мл/мин, 5569 больных), легкой (клиренс креатинина 50–79 мл/мин, 2037 больных) и умеренной (клиренс креатинина 30–49 мл/мин, 636 больных) почечной недостаточностью показал, что при сопоставимой эффективности при нарастании выраженности почечной недостаточности имелась тенденция к увеличению преимущества ривароксабана по безопасности (при учете частоты крупных кровотечений). Переход с эноксапарина на антагонисты витамина К по мере снижения функции почек увеличивал риск больших кровотечений, в то время как у пациентов, рандомизированных в группу ривароксабана, такая закономерность не была характерной (Bauersachs R. et al., 2014; Явелов И.С., 2015).

Одним из факторов риска геморрагических осложнений является наличие предшествующего кровотечения в анамнезе, или предрасположенность к нему (наличие анемического синдрома). Между концентрацией гемоглобина и большими кровотечениями существует обратная взаимосвязь: снижение

гемоглобина на каждые 10 г/л увеличивает риск кровотечений на 45% (отношение рисков 0,65; 95% ДИ 0,56-0,75) (Di Nisio M., Ageno W., Rutjes A.W., 2016).

При рассмотрении результатов ОАК исходно частота анемического синдрома составила 20% и 13% в стратах высокого риска (страты 1 и 4) и 6% и 13% в стратах низкого риска (страты 2 и 4). В ходе исследования страты значимо не различались по показателю гемоглобина менее 110 г/л как признаку анемии. Таким образом, снижение данного показателя не повлияло на частоту регистрации геморрагических осложнений в стратах.

Мониторинг лабораторных показателей гемостаза выявил дозозависимое удлинение протромбинового времени у пациентов, получавших ривароксабан и варфарин. Согласно литературным данным, варфарин оказывает более жесткий эффект на процесс формирования тромбина, что может приводить к удлинению протромбинового времени и увеличению риска развития кровотечений (Tajiri K et al., 2015).

Терапия ривароксабаном характеризуется стабильным гипокоагуляционным действием, что находит свое подтверждение при контроле протромбинового времени. По данным исследований, прием ривароксабана характеризуется удлинением протромбинового времени, в среднем, до 17 с, с максимальным увеличением до 30-32 с (Nakano Y. et al., 2015).

Анализ полученных результатов показал, что средние значения протромбинового времени в стратах 1 и 2 составили 20,3 и 18,8 с соответственно. Кроме того, назначение ривароксабана в суточной дозе 30 мг в первые три недели лечения характеризовалось удлинением протромбинового времени на визите №2 в сравнении с визитом №3, когда доза препарата составляла уже 20 мг в сутки.

Контроль терапии варфарином в стратах 3 и 4 осуществлялся с помощью мониторинга значений МНО. Несмотря на то, что титрация дозы варфарина осуществлялась в 78% и 62% случаях в стратах 3 и 4 соответственно, время нахождения МНО в "терапевтическом окне" (TTR) составило 52% и 55%. Столь низкое значение TTR можно объяснить особенностями механизма действия варфарина, непредсказуемостью фармакокинетического и фармакодинамического

ответа, наличием большого числа межлекарственных взаимодействий. На значение данного показателя влияет не только готовность пациента следовать предписанному лечению, но и наличие сопутствующей патологии, подразумевающей прием большого количества препаратов, в результате чего достигнуть целевого значения МНО становится труднее. В этом случае есть возможность замены непрямого антикоагулянта на альтернативное лечение (Гаврисюк Е.В. и др., 2012; Затейщиков Д.А., Исаева М.Ю., 2012).

Значения TTR, полученные в данном исследовании (52-55%), согласовывались с данными крупных клинических исследований, посвященными изучению эффективности и безопасности НОАК у пациентов с ВТЭО. В РКИ показатель TTR варьировал от 57,7% до 62,7% (EINSTEIN-DVT Investigators, 2010; EINSTEIN-PE Investigators, 2012; RE-COVER Study Group, 2009; RE-COVER II Trial Investigators, 2014).

Назначение лекарственных препаратов из группы антикоагулянтов с различной частотой сопровождается развитием геморрагических осложнений. В исследованиях ряда отечественных авторов по изучению эффективности и безопасности ривароксабана в терапии ТГВ были получены следующие результаты: в исследовании Калинина Р.Е. и др. частота геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии венозных тромбозов составила 16,8%, в исследовании Кривошекова Е.П. и др., - 12,5% (Кривошеков Е.П., Мигунов И.А., 2015; Калинин Р.Е. и др., 2015).

По результатам данного исследования общее число геморрагических осложнений составило 17,7%, из которых на долю больших кровотечений пришлось 4,8%, на долю клинически значимых небольших - 12,9%.

При сравнении эпизодов геморрагических осложнений между пациентами, получавшими ривароксабан и варфарин, частота встречаемости кровотечений в группе ривароксабана была достоверно ниже (ОР 0,21; 95% ДИ 0,05-0,89; $p=0,034$), что связано с его фармакокинетическими и фармакодинамическими характеристиками, обеспечивающими улучшенный профиль безопасности.

Проведенный анализ частоты встречаемости геморрагических осложнений в стратах высокого риска выявил тенденцию большей частоты развития больших и клинически значимых небольших кровотечений у пациентов, получавших варфарин в сравнении с ривароксабаном (ОР 0,33; 95% ДИ 0,08-1,39; $p=0,13$). Для больших кровотечений, зафиксированных только в группе варфарина, была отмечена схожая тенденция по встречаемости больших кровотечений (ОР 0,14; 95% ДИ 0,008-2,55; $p=0,19$). Прослеживаемая в данном исследовании тенденция по частоте развития больших исследований согласуется с результатами объединенного анализа исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, в котором было показано достоверное снижение частоты больших кровотечений на 46% в группе ривароксабана (1,0% vs 1,7%, соответственно, ОР 0,54; 95% ДИ 0,37-0,79; $p=0,002$) (Prins M.H. et al., 2013).

Геморрагические осложнения среди пациентов низкого риска также характеризовались тенденцией к увеличению числа клинически значимых небольших кровотечений при приеме варфарина (ОР 0,13; 95% ДИ 0,007-2,28; $p=0,16$).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало зависимость между геморрагическими осложнениями при назначении антикоагулянтной терапии пациентам с ТГВ и прогнозе их развития с использованием специально разработанной шкалы HAS-BLED, с помощью которой появляется возможность выделить пациентов высокого и низкого риска развития кровотечений. Согласно результатам выполненного исследования, для пациентов высокого риска характерно увеличение числа кровотечений, особенно больших, которые являются наиболее грозными осложнениями антикоагулянтной терапии и требуют проведения дополнительных лечебно-диагностических мероприятий.

На основании полученных данных для пациентов с подтвержденным диагнозом тромбоза глубоких вен нижних конечностей предложен алгоритм назначения антикоагулянтной терапии в зависимости от риска развития геморрагических осложнений. Применение данного алгоритма в клинической

практике позволит оптимизировать лечение тромбоза глубоких вен и снизить частоту развития кровотечений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВЫВОДЫ

1. По данным ретроспективного фармакоэпидемиологического исследования больным с тромбозом глубоких вен нижних конечностей антикоагулянты прямого действия назначены в 91% случаев (нефракционированный гепарин в 84,5%, низкомолекулярный гепарин в 6,5%), антикоагулянты непрямого действия в 75,5% случаев. В остальных случаях в истории болезни отсутствует обоснование ведения пациентов без антикоагулянтной терапии.

2. Показатели лабораторного мониторинга свидетельствуют о том, что достижение целевых значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на фоне назначения нефракционированного гепарина наблюдалось только в 6% случаев. Терапия варфарином характеризовалась достижением целевого уровня гипокоагуляции (диапазон значений международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0) лишь у 28% пациентов. В 7% случаев отмечалась чрезмерная гиперкоагуляция (МНО>3,0) с увеличением риска геморрагических осложнений.

3. За период 2010-2015 гг. в Волгоградской области было зарегистрировано 40 сообщений (4,1% от общего числа зарегистрированных сообщений) о подозреваемых нежелательных лекарственных реакциях или неэффективности антитромботических лекарственных средств методом спонтанных сообщений. Наиболее частой причиной развития нежелательных лекарственных реакций были антагонисты витамина К (варфарин) - 60%, парентеральные антикоагулянты - 12,5%, антитромбоцитарные препараты - 12,5% и тромболитические препараты - 10%.

4. В структуре нежелательных лекарственных реакций на варфарин тип А (геморрагические осложнения) составили 82% случаев, из которых на долю

больших кровотечений пришлось 53%, на долю малых кровотечений - 29%, нежелательные лекарственные реакции типа В (аллергические реакции со стороны кожных покровов) осложнили терапию варфарином в 9% случаев, неэффективность терапии варфарином, проявившаяся нарастанием признаков гиперкоагуляции (тип F), развилась у 9% пациентов.

5. Применение шкалы HAS-BLED позволило прогнозировать риск развития кровотечения на фоне терапии антикоагулянтами в стратифицированных группах. В группе ривароксабана среднее значение суммы баллов по шкале HAS-BLED составило $3,96 \pm 0,83$ (страта высокого риска) vs $1,75 \pm 0,47$ (страта низкого риска) ($p=0,036$), что привело к развитию кровотечений в 13% случаев ($n=2$) vs 0% случаев ($n=0$). В группе стандартной терапии - $4,02 \pm 0,71$ (страта высокого риска) vs $2,01 \pm 0,35$ (страта низкого риска) ($p=0,029$), что сопровождалось развитием геморрагических осложнений в 40% случаев ($n=6$) vs 20% случаев ($n=3$).

6. В ходе проведенного проспективного исследования геморрагические осложнения развились у 17,7% пациентов. В группе ривароксабана отмечено статистически значимое снижение суммарного количества кровотечений (больших и клинически значимых небольших) 6% ($n=2$) в сравнении с группой стандартной терапии 30% ($n=9$) (ОР 0,21; 95% ДИ 0,05-0,89; $p=0,034$).

7. Среди пациентов с высоким риском развития геморрагических осложнений была выявлена тенденция к снижению частоты развития больших кровотечений у пациентов, получавших ривароксабан 0% ($n=0$), в сравнении со стандартной терапией 20% ($n=3$) (ОР 0,14; 95% ДИ 0,008-2,55; $p=0,19$). По сумме всех геморрагических осложнений (больших и клинически значимых небольших кровотечений) при приеме ривароксабана отмечена тенденция к снижению их количества 13% ($n=2$) против 40% ($n=6$) (ОР 0,33; 95% ДИ 0,08-1,39; $p=0,13$).

8. У пациентов с низким риском развития кровотечений эпизоды больших кровотечений зарегистрированы не были. Частота развития клинически значимых небольших кровотечений характеризовалась тенденцией к снижению у пациентов, принимавших ривароксабан 0% ($n=0$), в сравнении со стандартной терапией 20% ($n=3$) (ОР 0,13; 95% ДИ 0,007-2,28; $p=0,16$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать при назначении стандартной антикоагулянтной терапии пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей активный лабораторный мониторинг с целью достижения целевой гипокоагуляции.

2. Рекомендовать при проведении активного мониторинга нежелательных лекарственных реакций антитромботических препаратов особое внимание обращать на геморрагические осложнения с использованием критериев ВОЗ и алгоритма Наранжо.

3. Рекомендовать использование шкалы оценки риска развития кровотечений HAS-BLED в качестве предиктора геморрагических осложнений при принятии клинического решения о назначении антикоагулянтных лекарственных препаратов у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

4. Рекомендовать пациентам с высоким риском геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED использовать ривароксабан для проведения антикоагулянтной терапии.

5. Рекомендовать использование алгоритма выбора режима антикоагулянтной терапии у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время проблема безопасности антикоагулянтной терапии при лечении ВТЭО остается одной из важнейших в практическом здравоохранении. Данное исследование выявило, что при назначении антикоагулянтных препаратов чаще всего развиваются НЛР типа А (кровотечения), которые можно прогнозировать и предупреждать. Вышедшие на мировой рынок НОАК за счет своих отличительных особенностей (стабильная антикоагуляция, отсутствие необходимости лабораторного контроля) смогли частично решить проблему безопасности антикоагулянтной терапии. Однако риск возникновения геморрагических осложнений остается повышенным как для препаратов с длительным сроком применения (варфарин), так и появившимся в течение последних нескольких лет (ривароксабан). Перспективным направлением в данной области являются дальнейшие исследования по выявлению факторов риска развития кровотечений для НОАК (ривароксабана), созданию прогностических моделей с целью установления влияния каждого из факторов и появлению новых или модификации уже имеющихся шкал для оценки риска развития кровотечений у пациентов с ВТЭО, получающих антикоагулянтную терапию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК - антагонисты витамина К

АД - артериальное давление

АКНД - антикоагулянты непрямого действия

АКПД - антикоагулянты прямого действия

АлАТ - аланинаминотрансфераза

АсАТ - аспаратаминотрансфераза

АТС - антитромботические средства

АТХ классификация - анатомо-терапевтическо-химическая классификация

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВСК - время свертывания крови

ВТЭО - венозные тромбоземболические осложнения

ДИ - доверительный интервал

ИБ - история болезни

ИРК - индивидуальная регистрационная карта

КК - клиренс креатинина

ЛС - лекарственное средство

ЛП - лекарственный препарат

МКБ-10 - Международная классификация болезней десятого пересмотра

МНН - международное непатентованное наименование

МНО - международное нормализованное отношение

НОАК - новые пероральные антикоагулянты

НЛР - нежелательная лекарственная реакция

НМГ - низкомолекулярный гепарин

НПР - неблагоприятная побочная реакция

НФГ - низкофракционированный гепарин

ОР - относительный риск

ОШ - отношение шансов

ПВ - протромбиновое время

ПТБ - посттромботическая болезнь

ПТИ - протромбиновый индекс

РКИ - рандомизированные клинические исследования

РНЭК - региональный независимый этический комитет

РЦМБЛС - Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств

СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СР - соотношение рисков

ТГВ - тромбоз глубоких вен

ТН - торговое наименование

ТФОМС - Территориальный фонд Обязательного медицинского страхования

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ФП - фибрилляция предсердий

ХБП - хроническая болезнь почек

ХПЭЛГ - хроническая постэмболическая легочная гипертензия

АССР - American College of Chest Physicians

AMPLIFY - Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy

ATRIA - Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation

AUC - Area Under Curve

EINSTEIN-DVT - Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis

EINSTEIN-EXT - Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study

EINSTEIN-PE - Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism

ENDORSE - Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk for Venous Thromboembolism in the Acute Hospital Care Setting

GARFIELD-VTE - Global Anticoagulant Registry in the FIELD

GLORY - Global Orthopaedic Registry

HAS-BLED - акроним от Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly

HEMORR2HAGES - акроним от Hepatic or Renal Disease, Ethanol (Alcohol) Abuse, Malignancy History, Older (Age > 75), Reduced Platelet Count or Function, Rebleeding Risk, Hypertension (Uncontrolled), Anemia, Genetic Factors, Excessive Fall Risk, Stroke History

Hokusai-VTE - Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism

IMPROVE - International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism

ISCOAT - Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy

ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis

IQR - interquartile range

Me - median

OBRI - Outpatient Bleeding Risk Index

PREFER in VTE - Prevention of Thromboembolic Events - European Registry in Venous Thromboembolism

RE-COVER - Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism

RE-COVER II - Dabigatran Etexilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism

RIETE - Computerized registry of patients with venous thromboembolism

TTR - Time in Therapeutic Range

XALIA - Xarelto for Long-term and Initial Anticoagulation in venous thromboembolism

XAMOS - Xarelto in the prophylaxis of post-surgical venous thromboembolism after elective Major Orthopaedic Surgery of hip or knee

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм взаимодействия участников системы фармаконадзора по выявлению и работе со спонтанными сообщениями [Текст]: метод. реком. / Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. - М., 2009. - 22 с.
2. Андреев, Д.А. Клиническое значение некоторых фармакологических свойств низкомолекулярных гепаринов для тромбопрофилактики [Текст] / Д.А. Андреев // Клиническая Фармакология и Терапия. - 2010. - Т. 19. - N. 5. - С. 45 - 50.
3. Гаврисюк, Е.В. Проблемы организации терапии непрямыми антикоагулянтами в амбулаторных условиях [Текст] / Е.В. Гаврисюк, Д.А. Сычёв, И.В. Игнатъев [и др.] // Вестник Росздравнадзора. - 2012. - N 1. - С. 28 - 33.
4. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика [Текст]. - Введ. 2006-04-01. - М.: Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии: Изд-во Стандартиформ, 2005. - 33 с.
5. Государственный реестр лекарственных средств: [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. - Послед. обновление 03.06.2016.
6. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий [Текст]: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ // Российский кардиологический журнал. - 2013. - Т. 102. - N 4. - С. 1 - 100.
7. Закиров, Н.У. Информативность шкалы HAS-BLED в прогнозировании риска развития чрезмерной гипокоагуляции/кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий. [Текст] / Р.У. Закиров, Д.Б. Ирисов, Р.Д. Курбанов // Клиническая фармакология и терапия. - 2013. - Т. 22. - N 5. - С. 30 - 33.
8. Затейщиков, Д.А. Вопросы организации лечения антикоагулянтами [Текст] / Д.А. Затейщиков, М.Ю. Исаева // Клиническая практика - 2012. - N 3. - С. 51 - 62.

9. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Варфарин Никомед, таблетки 2,5 мг. Никомед Дания АпС, Дания // Государственный реестр лекарственных средств: [электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. - Послед. обновление 03.06.2016.
10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксарелто® таблетки покрытые пленочной оболочкой 15 мг, 20 мг. Байер Шеринг Фарма АГ, Германия // Государственный реестр лекарственных средств: [электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. - Послед. обновление 03.06.2016.
11. Калинин, Р.Е. Оценка эффективности и безопасности различных вариантов антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах [Текст] / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников [и др.] // Новости хирургии. - 2015. - N 4. - С. 416 - 423.
12. Козлова, Т.В. Возможности оптимизации антикоагулянтной терапии Варфарином [Текст] / Т.В. Козлова, Т.В. Таратута // РМЖ. - 2008. - N 11. - С. 15-32.
13. Корнева, Е.В. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с мерцательной аритмией в амбулаторной практике г. Смоленска [Текст] / Е.В. Корнева, С.А. Рачина, В.А. Милягин // Клиническая фармакология и терапия. - 2005. - N 4. С. 121 - 122.
14. Кривошеков, Е.П. Современный подход в лечении острого тромбоза глубоких вен препаратом ривароксабан [Текст] / Е.П. Кривошеков, И.А. Мигунов // Архив внутренней медицины. - 2015. - Т. 23. - N 4. - С. 416 - 423.
15. Кропачева, Е.С. Обеспечение безопасности длительной терапии варфарином: возможно ли возобновить лечение больного после геморрагического осложнения [Текст] / Е.С. Кропачева // РФК. - 2009. - Т. 5 - N 3. - С. 89 - 94.
16. Линчак, Р.М. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике [Текст] / Р.М. Линчак, О.Г. Компаниец, А.М. Недбайкин [и др.] // Кардиология. - 2012. - Т. 55. - N 6. - С. 34 - 39.

17. Лукьянов, М.М. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра КардиоВаскулярных Заболеваний РЕКВАЗА) [Текст] / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов, С.С. Якушин [и др.] // РФТ. - 2014ю - Т. 10. - N 4. - С. 366 - 376.
18. Миронов, А.Н. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств [Текст]. в 2 ч. Ч. 1. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств / Под ред. Миронова А.Н. [и др.]. - М.: Гриф и К, 2012. - 244 с.
19. Морева, О.В. Значимость общепринятых шкал HAS-BLED и HEMORR2HAGES для оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, длительно принимающих варфарин [Текст] / О.В. Морева, Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко [и др.] // Кардиология. - 2015. - Т. 55. N 9. - С. 50 - 56.
20. Конституция российской Федерации [Текст]. - М.: Юрид. лит., [2011]. - 64 с. - ISBN 978-5-7260-1118-9.
21. Минушкина, Л.О. Проблемы безопасности при использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты для профилактики сердечно-сосудистых осложнений [Текст] / Л.О. Минушкина // Лечащий врач. - 2014. - Т. 4. - С. 23 - 27.
22. Напалков, Д.А. Новые пероральные антикоагулянты: безопасность в фокусе внимания [Текст] / Д.А. Напалков, А.А. Соколова // РФТ. - 2014. - Т. 10. - N 4. - С. 444 - 447.
23. О создании регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Волгоградской области [Текст]: [приказ N 91/68-КМ Минздрава Волгогр. обл. и ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России утвержден 22 января 2010]. - 4 с.
24. Петров, В.И. Динамика оценки медицинской общественностью результатов фармакоэпидемиологических исследований в России [Текст] / В.И. Петров // Качественная клиническая практика. - 2006. - N 2/ - С. 29 - 37.

25. Петров, В.И. Фармакоэпидемиологические исследования в России: основные направления и особенности [Текст] / В.И. Петров, С.В. Недогода, А.В. Сабанов // Лекарственный вестник. - 2005. - N 3. - С. 5 - 10.
26. Порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения [Текст]: [приказ N 757н утвержден Минздравсоцразвития РФ 26 августа 2010, зарегистрирован в Минюсте РФ 31 августа 2010]. - 3 с.
27. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений [Текст] // Флебология. – 2015. – Т. 9. - Вып. 2. - N 4. – 52с.
28. Российский статистический ежегодник 2015 [Текст]: стат. сб. / Росстат. - М., 2015. - 728 с.
29. Сидоренко, Б.А. Клиническое применение антитромботических препаратов [Текст] / Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский. - М.: Эвтаназия. 1997. - 176, [3] с.; 20 см - ISBN 5-225-01163-5.
30. Смусева О.Н. Мониторинг безопасности лекарственных средств: оценка роли практических врачей / О.Н. Смусева, Ю.В. Соловкина // Астраханский медицинский журнал. - 2012. - Т. 7. - Т 1. - С. 104 - 107.
31. Смусева О.Н. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных препаратов: система мониторинга и перспективы оптимизации фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.03.06 / Смусева Ольга Николаевна. - Волгоград., 2014. - 266 с.
32. Столбушкина, П.П. Получение и антикоагулянтная активность образцов низкомолекулярных гепаринов [Текст] / П.П. Столбушкина, Г.Е. Банникова, Н.Н. Дрозд [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. - 2004. - Т. 38. - N 2. - С. 25 - 28.

33. Суковатых, Б.С. Оптимизация антикоагулянтной терапии венозного тромбоза [Текст] / Б.С. Суковатых, В.П. Михин, Л.Н. Беликов Л.Н. [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2014. - N 3. - С. 95 - 100.
34. Сычев, Д.А. Алгоритмы дозирования варфарина, основанные на результатах фармакогенетического тестирования: реальная возможность оптимизации фармакотерапии [Текст] / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, С.В. Загребин [и др.] // РФК. - 2007. - N 2. - С. 59 - 66.
35. Сычев Д.А. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного исследования [Текст] / Д.А. Сычев, И.М. Антонов, И.В. Игнатъев [и др.] // Кардиология.- 2010.- N 5.- С. 42 - 46.
36. Сычев, Д.А. Персонализированная антикоагулянтная терапия на основе результатов фармакогенетического тестирования [Текст]: Методические рекомендации / Д.А. Сычев. - СПб.: Группа компаний АЛКОР БИО, 2010. - 81 с.
37. Сычев, Д.А. Фармакогенетика непрямых антикоагулянтов: значение генотипа в повышении эффективности и безопасности терапии [Текст] / Д.А. Сычев, Е.С. Кропачева, И.В. Игнатъев [и др.] // Кардиология. - 2006. - N 7. - С. 72 - 78.
38. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года N61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" [Текст]: [принят Гос. Думой 24 марта 2010 г.: одобр. Советом Федерации 31 марта 2010 г.]. - М.: Российская газета. - Т. 5157. - N 78.
39. Федеральный закон от 21 ноября 2011 года N323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" [Текст]: [принят Гос. Думой 1 ноября 2011г.: одобр. Советом Федерации 9 ноября 2011 г.]. - М.: Российская газета. - Т. 5639. - N 263.
40. Хруслов, М.В. Оценка экономической эффективности системы централизованного мониторинга пациентов, принимающих непрямые антикоагулянты [Текст] / М.В. Хруслов, И.Ю. Уханова, В.И. Лобачев В.И. [и др.] // Лаборатория ЛПУ. - 2014. - N 4. - С. 40 - 43.

41. Число умерших по основным классам и отдельным причинам смерти за год // Единая межведомственная информационно-статистическая система: [электронный ресурс] / Федеральная служба государственной статистики. - Послед. обновление май 2016.
42. Явелов, И.С. Пероральные антикоагулянты в лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей и (или) тромбоза легочной артерии: возможности ривароксабана [Текст] / И.С. Явелов // Трудный пациент - 2015. - Т. 13. - N 4. - С. 24 - 28.
43. Явелов, И.С. Поддержание целевых значений международного нормализованного отношения [Текст] / И.С. Явелов // Поликлиника. - 2015. - N 1 - С. 19 - 22.
44. Ягудина, Р.И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования [Текст] / Р.И. Ягудина, М.М. Литвиненко, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика. - 2011. - Т.4. - N 4. - С. 3 - 7.
45. Ageno, W. Oral Anticoagulant Therapy [Text]: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians, Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / W.Ageno, A. Gallus, A. Wittkowsky [et al.] // Chest. - 2012. - Vol. 141. - P. 44s - 88s.
46. Ageno, W. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study [Text] / W.Ageno, L.G. Mantovani, S. Haas [et al.] // Lancet Haematol. - 2016 Jan. - Vol. 3. - N 1. - P. e12 - e21.
47. Alibhai, S.M. Comorbidity and the risk of venous thromboembolism in prostate cancer [Text] / S.M. Alibhai, M.E. O'Neill // Cancer. - 2015 Oct 15. - Vol. 121. - N 20. - P. 3574-3576.
48. Anand, S.S. Recurrent venous thrombosis and heparin therapy: an evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times [Text] / S.S. Anand, S. Bates, J.S. Ginsberg [et al.] // Arch Intern Med. - 1999. - Vol. 159. P. 2029 - 2032.
49. Anderson, F.A. Overview of the Global Orthopaedic Registry (GLORY) [Text] / F.A. Anderson, G Agnelli, G. FitzGerald [et al] Am J Orthop. - 2010. Vol. 39. - P. 2 - 4.

50. Ansell, J. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy [Text] / J. Ansell, J. Hirsh, L. Poller [et al.] // *Chest*. - 2004. - Vol. 126. - Suppl. 3. - P. 204s–233s.
51. ATC/DDD Index 2016 [electronic resource]. - Available at http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
52. Barritt, D.W. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial [Text] / D.W. Barrit, S.C. Jordan // *Lancet*. - 1960. - Vol. 1. - P. 1309 - 1312.
53. Barrowcliffe, T. W. Low molecular weight heparin(s) [Text] / T.W. Barrowcliffe // *Br. J. Hamaetol.* - 1995. - Vol. 90. P. 1 - 7.
54. Bauersachs, R. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment [Text] / R. Bauersachs, A.W. Lensing, M.H. Prins [et al.] // *Thromb J.* - 2014 Nov. - Vol. 12. - P. 25.
55. Bergmann, J.F. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalized medically ill patients: the ENDORSE global survey [Text] / J.F. Bergmann, A.T. Cohen, V.F. Tapson [et al.] // *Thromb Haemost.* - 2010. - Vol. 103. - P. 736 - 748.
56. Beyer-Westendorf, J. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry [Text] / J. Beyer-Westendorf, K. Forster, S. Pannachet [et al.] // *Blood*. - 2014. - Vol. 124. - N 6. - P. 955 - 962.
57. Beyth, R.J. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin [Text] / R.J. Beyth, L.M. Quinn, C.S. Landefeld // *Am J Med.* - 1998. - Vol. 105. - P. 91 - 99.
58. Bhutia, S. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism [Text] / S Bhutia, P. Wong // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2013. - Iss. 7. - CD003074.
59. Brigden, M.L. Audit of the frequency and clinical response to excessive oral anticoagulation in an outpatient population [Text] / M.L. Brigden, C. Kay, A. Le [et al.] // *Am J Hematol.* - 1998. - Vol. 59. - P. 22 -27.

60. Buller, H.R. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis [Text] / H.R. Buller, B.L. Davidson, H. Decousus [et al.] // *Ann Intern Med.* - 2004. - Vol. 140. - P. 867 - 873.
61. Buller, H.R. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism [Text] / H.R. Buller, B.L. Davidson, H. Decousus [et al.] // *N Engl J Med* - 2003. - Vol. 348. - P. 1695 - 1702.
62. Caprini, J.A. Treatment of venous thromboembolism: adherence to guidelines and impact of physician knowledge, attitudes, and beliefs [Text] / J.A. Caprini, V.F. Tapson, T.M. Hyers [et al.] // *J Vasc Surg.* - 2005. N 42. - P. 726 - 733.
63. Chew, T.W. Epidemiology, clinical profile and treatment patterns of venous thromboembolism in cancer patients in Taiwan: a population-based study [Text] / T.W. Chew, C.S. Gau, Y.W. Wen [et al.] // *BMC Cancer.* - 2015 Apr 17. - N 15. - P. 298.
64. Cohen, A.T. Long-term benefits of preventing venous thromboembolic events [Text] / A.T. Cohen // *Curr Med Res Opin.* - 2012. - Vol. 28. - N 6. - P. 877 - 889.
65. Cohen, A.T. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism [Text] / A.T. Cohen, M. Dobromirski // *Thromb Haemost.* - 2012. - Vol. 107. - P. 1035–1043.
66. Comerota, A. The future of deep venous thrombosis and post-thrombotic syndrome in 2020 [Text] / A. Comerota // *Phlebology.* - 2012 Mar. - Vol. 27. - Suppl. 1. - P. 95-102.
67. Copland, M. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation [Text] / M. Copland, I.D. Walker, R.C. Tait // *Arch Intern Med.* - 2001 Sep 24. - Vol 161. - N. 17. - P. 2125 - 2128.
68. Decousus, H. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators [Text] / H. Decousus, V. F. Tapson, J.F. Bergmann [et al.] // *Chest.* - 2011. - Vol. 139. P. 69 - 79.
69. Di Nisio, M. Risk of major bleeding in patients with venous thromboembolism treated with rivaroxaban or with heparin and vitamin K antagonists [Text] / M. Di Nisio, W. Ageno, A.W. Rutjes // *Thromb Haemost.* - 2016 Jan 27. - Vol. 115. N 2. - P. 424 - 432.

70. Dollery, C.T. Monitoring adverse reactions to drugs [Text] / C.T. Dollery, M.D. Rawlins // *Br Med J.* - 1977 Jan 8. - Vol. 1. - N 6053. - P. 96 - 97.
71. Dolovich, L.R. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency [Text] / L.R. Dolovich, J.S. Ginsberg, J.D. Douketis [et al.] // *Arch Intern Med.* - 2000. - Vol. 160. - N 2. - P. 181 - 188.
72. Donze, J Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study [Text] / J. Donze, N. Rodondi, G. Waeber [et al.] // *Am J Med.* - 2012. - Vol. 125. - P. 1095 - 1102.
73. Edwards, I. R. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management [Text] / I.R. Edwards, J.K. Aronson // *Lancet.* - 2000. - Vol. 356. - P. 1255 - 1259.
74. Eikelboom, J.W. Monitoring unfractionated heparin with the aPTT: time for a fresh look [Text] / J.W. Eikelboom, J. Hirsh // *Thromb Haemost.* - 2006 Nov. - Vol. 96. - N 5. - P. 547 - 552.
75. EINSTEIN-DVT Investigators. Oral rivaroxaban or symptomatic venous thromboembolism [Text] / EINSTEIN-DVT Investigators: R. Bauersachs, S.D. Berkowitz, B. Brenner [et al.] // *N Engl J Med.* - 2010 Dec. - Vol. 363. - N 26. - P. 2499 - 2510.
76. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism [Text] / EINSTEIN-PE Investigators: H.R. Buller, M.H. Prins, A.W. Lensin [et al.] // *N Engl J Med.* - 2012 Apr. - Vol. 366. - N 14. - P. 1287 - 1297.
77. Epstein, R.S. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study) [Text] / R.S. Epstein, T.P. Moyer, R.E. Aubert RE [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2010 Jun 22. - Vol. 55. - N 25. - P. 2804 - 2812.
78. Erkens, P.M. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis [Text] / P.M. Erkens, H. Cate, H.R. Buller [et al.] // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7. - e42269.

79. Erkens, P.M. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism [Text] / P.M. Erkens, M. Prins // *Cochrane Database of Syst Rev.* - 2010. - Iss. 9. - CD001100.
80. Fang, M.C. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study [Text] / M.C. Fang, A.S. Go, Y. Chang [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* - 2011. - Vol 58. - P. 395 - 401.
81. Fang, M.C. The association of warfarin control with pulmonary embolism mortality: The CVRN VTE Study [Text] / M.C. Fang, D. Fan, D.M. Witt [et al.] // *Circulation.* - 2013. - Vol. 128. - A12186.
82. Fihn, S.D. Risk factors for complications of chronic anticoagulation. A multicenter study. Warfarin Optimized Outpatient Follow-up Study Group [Text] / S.D. Fihn, M. McDonell, D. Martin [et al.] // *Ann Intern Med.* - 1993 Apr 1. - Vol. 118. N 7. - P. 511 - 520.
83. Gage, B.F. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF) [Text] / B.F. Gage, Y. Yan, P.E. Milligan [et al.] // *Am Heart J.* - 2006. - Vol 151. - P. 713 - 719.
84. Gorter, J.W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) [Text]: European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups / J.W. Gorter // *Neurology.* - 1999. - Vol. 53. - N 6. P. 1319 - 1327.
85. Galanaud, J.P. Postthrombotic syndrome: a 2014 update [Text] / J.P. Galanaud, S.R. Kahn // *Curr Opin Cardiol.* - 2014 Nov. - Vol. 29. - N 6. - P. 514 - 519.
86. Garcia, D.A. Parenteral anticoagulants [Text]: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines / D.A. Garcia, T.P. Baglin, J.I. Weitz [et al.] // *CHEST.* - 2012. - Vol. 141. - P. 24s - 43s.
87. GARFIELD-VTE: Global Anticoagulant Registry in the FIELD [electronic resource]. - Available at <http://www.tri-london.ac.uk/garfield-vte/>.

88. Ge, F. Genomic and proteomic approaches for predicting toxicity and adverse drug reactions / F. Ge, Q-Y He // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* - 2009. - Vol. 5. - N 1. - P. 29 - 37.
89. Goldhaber, S. Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem [Text] / S.J. Goldhaber // *Best Pract Res Clin Haematol.* - 2012. - Vol. 25. - P. 235 - 242.
90. Gorter, J.W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors [Text]: Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups / J.W. Gorter // *Neurology.* - 1999. - Vol. 53. - N 6. - P. 1319 - 1327.
91. Go, A.S. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice [Text] / A.S. Go, E.M. Hylek, Y. Chang Y [et al.] // *JAMA.* - 2003. - Vol. 290. - N 20. - P. 2685 - 2692.
92. Gouin-Thibault, I. Safety profile of different low-molecular weight heparins used at therapeutic dose [Text] / I. Gouin-Thibault, E. Pautas, V. Siguret // *Drug Saf.* - 2005. - Vol. 28. - N 4. - P. 333 - 349.
93. Graff, J. Effects of the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban on platelet-induced thrombin generation and prothrombinase activity [Text] / J Graff, N. Hentig, F. Misselwitz [et al.] // *J Clin Pharmacol.* - 2007. - N 47. - P. 1398 - 1407.
94. Gray, E. The Anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin [Text] / E. Gray, J. Hogwood, B. Mulloy // *Handb Exp Pharmacol.* - 2012. - N 207. - P. 43 - 61.
95. Griffith, M.J. Heparin-catalyzed inhibitor/protease reactions: kinetic evidence for a common mechanism of action of heparin [Text] / M.J. Griffith // *Proc Natl Acad Sci USA.* - 1983. - Vol. 80. - P. 5460 - 5464.
96. Guervil, D.J. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion [Text] / D.J. Guervil // *Ann Pharmacother.* - 2011. - Vol. 45. - P. 861 - 868.
97. Guyatt, G.H. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel Executive summary [Text]: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-

Based Clinical Practice Guidelines / G.H. Guyatt, E.A. Akl, M. Crowther [et al.] // Chest. - 2012 Feb. - Vol 141. - Suppl. 2. - P. 7s-47s.

98. Gyh, L. Effects of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation [Text] / L. Gyh, L. Frison, M. Grind [et al.] // Eur Heart J. - 2007. - Vol. 28. - P. 752 - 759.

99. Hart, R.G. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy. Recent Data and Ideas [Text] / R.G. Hart, S.B. Tonarelli, L.A. Pearce // Stroke. - 2005. - Vol 36. - P. 1588 - 1593.

100. Heit, J. Epidemiology of venous thromboembolism [Text] / J. Heit // Nat Rev Cardiol. - 2015 Aug. - Vol. 12. - N 8. - P. 464 - 474.

101. Heit, J.A. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study [Text] / J.A. Heit, B.D. Lahr, A.A. Ashrani [et al] // Thromb Res. - 2015 Aug. - Vol. 136. - N 2. - P. 298-307.

102. Heit, J.A. The epidemiology of venous thromboembolism [Text] / J.A. Heit, F.A. Spencer, R.H. White // J Thromb Thrombolysis. - 2016 Jan. - Vol. 41. - N 1. - P. 3 - 14.

103. Holroyd, E.W. Interdependent biological systems, multi-functional molecules: the evolving role of tissue factor pathway inhibitor beyond anti-coagulation [Text] / E.W. Holroyd, R.D. Simari // Thromb Res. - 2010. - Vol. 125. - Suppl. 1. - P. s57 - s59.

104. Hoffmann, P. Increased major bleeding risk in patients with kidney dysfunction receiving enoxaparin: a meta-analysis / P. Hoffmann, F. Keller // Eur J Clin Pharmacol. - 2012. - Vol. 68. - P. 757 - 765.

105. Hull, R.D. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis [Text] / R.D. Hull, G.E. Rascob, R.F. Brant [et al.] // Arch Int Med. - 1997. - Vol. 157. - P. 2562 - 2568.

106. Hylek, E.M. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation [Text] / E.M. Hylek, H. Heiman, S.J. Skates [et al.] // JAMA. - 1998. - Vol. 279. - P. 657 - 662.

107. Hylek, E.M. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation [Text] / E.M. Hylek, A.S. Go, Y. Chang [et al.] // NEJM. - 2003. - Vol. 349. - P. 1019 - 1026.
108. Hylek, E.M. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis [Text] / E.M. Hylek, S. Regan, L.E. Henault [et al.] // Arch Intern Med. - 2003. - Vol. 163. - P. 621 - 627.
109. Hylek, E.M. Oral anticoagulants: pharmacologic issues for use in the elderly / E.M. Hylek // Clin Geriatr Med. - 2001. - Vol. 17. - P. 1 - 13.
110. Johnson, E.G. Genotype-based dosing algorithms for warfarin therapy: data review and recommendations [Text] / E.G. Johnson, B.D. Horne, J.F. Carlquist [et al.] // Mol Diagn Ther. - 2011 Oct 1. - Vol. 15. - N 5. - P. 255 - 264.
111. Kahn, S. The post-thrombotic syndrome [Text] / S. Kahn // Hematology Am Soc Hematol Educ Program. - 2010. - P. 216 - 220.
112. Kearon, C. Antithrombotic therapy for VTE disease [Text]: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / C. Kearon, E.F. Akl, A.J. Comerota [et al.] // Chest. - 2012. - Vol. 141. - P. 419s-494s.
113. Kearon, C. Fixed-Dose Heparin (FIDO) Investigators . Comparison of fixed-dose weightadjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism [Text] / C. Kearon, J.S. Ginsberg, J.A. Julian [et al.] // JAMA. - 2006. - Vol. 296. - N. 8. - P. 935 - 942.
114. Kearon, C. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism [Text] / C. Kearon, J.S. Ginsberg, M.J. Kovacs [et al.] // N Engl J Med. - 2003. - Vol. 349. - P. 631 - 639.
115. Khan, F. Risk of bleeding during long-term anticoagulation with warfarin: a tertiary care center experience [Text] / F. Khan, Y.H. Datta // Blood Coagul Fibrinolysis. - 2015 Jan. - Vol. 26. - N 1. - P. 110 - 112.

116. Kimmel, S.E. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing [Text] / S.E. Kimmel, B. French, S.E. Kasner [et al.] // *N Engl J Med.* - 2013 Dec 12. - Vol. 369. - N 24 . - P. 2283 - 2293.
117. Konstantinides, S. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism [Text]: 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) / S. Konstantinides, A. Torbicki, G. Agnelli [et al.] // *European Heart Journal.* - 2014. - Vol. 8. - P. 28 - 64.
118. Krauth, D. Safety and efficacy of long-term oral anticoagulation in cancer patients [Text] / D. Krauth, A. Holden, N. Knapic [et al.] // *Cancer.* - 1987. - Vol. 59. - P. 983 – 985.
119. Kuijjer, P.M. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism [Text] / P.M. Kuijjer, B.A. Hutten, M.H. Prins [et al.] // *Arch Intern Med.* - 1999. - Vol. 159. - P. 457 - 460.
120. Kunnoor, N.S. Age- and gender-related differences in drug utilisation and adverse drug reaction patterns among patients in a coronary care unit [Text] / N.S. Kunnoor, P. Devi, D.Y. Kamath [et al.] // *Singapore Med J.* - 2014. - Vol. 55. - N 4. - P. 221 -228.
121. Landefeld, C.S. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy [Text] / C.S. Landefeld, E.F. Cook, M. Flatley [et al.] // *Am J Med.* - 1987. - Vol. 82. - P. 703 -713.
122. Landefeld, C.S. Major bleeding in out-patients treated with warfarin:incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy [Text] / C.S. Landefeld, L. Goldman // *Am J Med.* - 1989. - Vol. 87, P. 144 - 152.
123. Lensing, A.W. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis [Text] / A.W. Lensing, M.H. Prins, B.L. Davidson [et al.] // *Arch Intern Med.* - 1995. - Vol. 155. - N 6. - P. 601 - 607.
124. Levine, M.N. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment [Text] / M.N. Levine, G. Raskob, S. Landefeld [et al.] // *Chest.* - 2001 Jan. - Vol. 119. - Suppl. 1. - P. 108S-121S.

125. Limdi, N.A. Warfarin pharmacogenetics: a single VKORC1 polymorphism is predictive of dose across 3 racial groups / N. A. Limdi, M. Wadelius, L. Cavallari [et al.] // *Blood*. - 2010 May 6. - Vol. 115. - N 18. - P. 3827 - 3834.
126. Mahan, C. Improving prevention and treatment of venous thromboembolism: clinical trial results [Text] / C. Mahan, A.C. Spyropoulos // *Journal of Medical Economics*. - 2012. - Vol. 15. - N 4. - P. 611–622.
127. Mammen, E.F. Coagulation abnormalities in liver disease [Text] / E.F. Mammen // *Hematol Oncol Clin North Am*. - 1992. - Vol. 6. - P. 1247 - 1257.
128. Mantha, S. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism [Text] / S. Mantha, J. Ansell // *J Thromb Thrombolysis*. - 2015 Feb. - Vol. 39. - N 2. - P. 155 - 165.
129. Miller, M.A. Gender-based differences in the toxicity of pharmaceuticals - the Food and Drug Administration's perspective [Text] / M.A. Miller // *Int J Toxicol*. - 2001. - Vol. 20. - N 3. - P. 149 - 152.
130. Monreal, M. Venous thromboembolism in patients with renal insufficiency: findings from the RIETE Registry [Text] / M/ Monreal, C. Falga, R. Valle [et al.] // *Am J Med*. - 2006. Vol. 119. P. 1073 - 1079.
131. Mueck, W. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban [Text] / W. Mueck, J. Stampfuss, D. Kubitzka [et al.] // *Clin Pharmacokinet*. - 2014. -N 53. P. 1 - 16.
132. Munoz-Torrero, J.F. Effects of age on the risk of dying from pulmonary embolism or bleeding during treatment of deep-vein thrombosis [Text] / J.F. Munoz-Torrero, H. Bounameaux, J.M. Pedrajas [et al.] // *J Vasc Surg*. - 2011. - Vol 54. - Suppl. 6 - P. 26s–32s.
133. Nakano, Y. Clinical usefulness of measuring prothrombin time and soluble fibrin levels in Japanese patients with atrial fibrillation receiving rivaroxaban [Text] / Y. Nakano, T. Kondo, H. Osanai [et al.] // *J Cardiol*. - 2015 Mar. - Vol. 65. - N 3. - P. 185 - 190.
134. Ng, W. Incidence and predictors of upper gastrointestinal bleeding in patients receiving low-dose aspirin for secondary prevention of cardiovascular events in patients

with coronary artery disease [Text] / W. Ng, W.M. Wong, W.H. Chen [et al.] // World J Gastroenterol. - 2006 May 14. - Vol. 12. - N 18. - P. 2923 - 2937.

135. Nicolaides, A. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence) [Text] / A. Nicolaides, J. Fareed, A. Kakkar [et al.] // Int Angiol. - 2006. - Vol. 25. - N 2. - P. 101 - 161.

136. Nieto, J.A. Clinical outcome of patients with venous thromboembolism and recent major bleeding: findings from a prospective Registry (RIETE) [Text] / J.A. Nieto, A.D. De Tuesta, P.J. Marchena [et al.] // J Thromb Haemost. - 2005. - Vol. 3. - P. 703 - 709.

137. Norwood, D.A. A comprehensive review of potential warfarin-fruit interactions [Text] / D.A. Norwood, C.K. Parke, L.R. // J Pharm Pract. - 2015 Dec. - Vol. 28. - N 6. - P. 561 - 571.

138. O'Keefe, D. The heparin binding properties of heparin cofactor II suggest an antithrombin-like activation mechanism [Text] / D. O'Keefe, S.T. Olson, N. Gasiunas [et al.] // J Biol Chem. - 2004. - Vol. 279. - P. 50267 - 50273.

139. Olson, S.T. Molecular mechanisms of antithrombin-heparin regulation of blood coagulation proteinases [Text]: a paradigm for understanding proteinase regulation by serpin family protein proteinase inhibitors / S.T. Olson, B. Richard, G. Izaguirre [et al.] // Biochimie. - 2010. - Vol. 92. - N 11. - P. 1587 - 1596.

140. Ost, D. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis [Text] / D. Ost, J. Tepper, H. Mihara [et al.] // JAMA. - 2005. - Vol. 294. - N 6. - P. 706 - 715.

141. Palareti, G. Hemorrhagic complications of oral anticoagulant therapy: results of a prospective multicenter study ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy) [Text] / G. Palareti, N. Leali, S. Coccheri [et al.] // G Ital Cardiol. - 1997. - Vol. 27. - N 3. - P. 231 - 243.

142. Piovella, C. Comparison of four scores to predict major bleeding in patients receiving anticoagulation for venous thromboembolism: findings from the RIETE

registry [Text] / C. Piovella, F. Valle, J. Trujillo-Santos [et al.] // Intern Emerg Med. - 2014 Dec. - Vol. 9 - N 8. - P. 847 - 852.

143. Pisters, R. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey [Text] / R. Pisters, D.A. Lane, R. Nieuwlaat [et al.] // Chest. - 2010. - Vol. 138. - N 5. - P. 1093 - 1100.

144. Poli, D. Stroke risk in atrial fibrillation patients on warfarin. Predictive ability of risk stratification schemes for primary and secondary prevention [Text] / D.Poly, E. Antonucci, E. Grifoni [et al.] // Thromb Haemost. - 2009. - Vol 101. - N 2. - P. 367 - 372.

145. Pooler, L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years [Text] / L. Pooler // J Thromb Haemost. - 2004. - Vol. 2. - P. 849 - 860.

146. Prandoni, P. Subcutaneous adjusted-dose unfractionated heparin vs fixed-dose low-molecular-weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism [Text] / P. Prandoni, M. Carnovali, A. Marchiori // Arch Intern Med. - 2004. - Vol. 164. - N 10. - P. 1077 - 1083.

147. Prevention and treatment of venous thromboembolism [Text]: International Consensus Statement // Int Angiol. - 2013. - Vol. 32. - N 2. - P. 111 - 260.

148. Prins, M.H. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies [Text] / M.H. Prins, A.W. Lensing, R. Bauersachs [et al.] // Thromb J. - 2013. - Vol. 11, N 1. - P. 21.

149. Quinlan, D.J. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: meta-analysis of randomized, controlled trials [Text] / D.J. Quilman, A. McQuillan, J.W. Eikelboom // Ann Intern Med. - 2004. - Vol. 140. - P. 175 - 183.

150. Rawlins, M.D. Commentary: Should idiosyncrasy be defined as equivalent to type B adverse drug reactions [Text] / M.D. Rawlins // Pharmacoepidemiol Drug Saf. - 1997 Jul. - Vol. 6. - N 4. - P. 291.

151. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism [Text] / RE-COVER Study Group: S. Schulman, C. Kearon, A.K. Kakkar [et al.] // *N Engl J Med.* - 2009. - Vol. 361. - N 24. - P. 2342 - 2352.
152. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis [Text] / RE-COVER II Trial Investigators: S Schulman, A.K. Kakkar, S.Z. Goldhaber [et al.] // *Circulation.* - 2014. - Vol. 129. - N 7. - P. 764 - 772.
153. Ridker, P.M. Long-term, lowintensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism [Text] / P.M. Ridker, S.Z. Goldhaber, E. Danielson [et al.] // *N Engl J Med.* - 2003. - Vol. 348. - P. 1425 - 1434.
154. Riva, N. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism [Text] / N. Riva, M. Bellesini, M.N. Di Minno // *Thromb Haemost.* - 2014. - Vol. 112. - N 3. - P. 511 - 521.
155. Roberts, L.N. Post-thrombotic syndrome is an independent determinant of health-related quality of life following both first proximal and distal deep vein thrombosis [Text] / L.N. Roberts, R.K. Patel, N. Donaldson [et al.] // *Haematologica.* - 2014 Mar. - Vol. 99. N 3. - P. 41 -43.
156. Robertson, L. Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis [Text] / L. Robertson, P. Kesteven, J.E. McCaslin // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015 Jun. - Iss. 6. - CD010956.
157. Romualdi, E. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study) [Text] / E. Romualdy, M.P. Donadini, W. Ageno // *Expert Rev Cardiovasc Ther.* - 2011 Jul. - Vol. 9. - N 7. - P. 841 - 844.
158. Rost, S. Compound heterozygous mutations in the gamma-glutamyl carboxylase gene cause combined deficiency of all vitamin K-dependent blood coagulation factors [Text] / S.Rost, A. Fregin, D. Koch [et al.] // *Br J Haematol.* - 2004. - Vol. 126. - N 4. - P. 546 - 549.

159. Routledge, P. A. Adverse drug reactions in elderly patients / P.A. Routledge, M.S. O'Mahony, K.W. Woodhouse // *Br. J. Clin. Pharmacol.* - 2004. - Vol. 57. - P. 121 - 126.
160. Ruiz-Gimenez, N. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry [Text] / N. Ruiz-Gimenez, C. Suarez, R. Gonzalez [et al.] // *Thromb Haemost.* - 2008. - Vol. 100. - P. 26 - 31.
161. Sadler, J.E. Medicine: K is for koagulation [Text] / J.E. Sadler // *Nature.* - 2004. - Vol. 427. - N 6974. - P. 493- 494.
162. Samama, M.M. Assessment of laboratory assays to measure rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor [Text] / M.M. Samama, J. Martinoli, L. LeFlem [et al.] // *Thromb Haemost.* - 2010. - N 103. - P. 815–825.
163. Samama, M.M. Laboratory assessment of rivaroxaban: a review [Text] / M.M. Samama, G. Contant, T.E Spiro [et al.] // *Thrombosis Journal.* - 2013. - Vol. 11. - N 1. - P. 11.
164. Sanderson, S. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and metaanalysis [Text] / S. Sanderson, J. Emery, J. Higgins // *Genet Med.* - 2005. - Vol. 7. - N 2. - P. 97 - 104.
165. Scaglione, F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists [Text] / F. Scaglione // *Clin Pharmacokinet.* - 2013. - Vol. 52. - P. 69 - 82.
166. Schulman, S. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients [Text] / S. Schulman, C. Kearon // *J Thromb Haemost.* - 2005. - N 3. - P. 692–694.
167. Serebruany, V.L. Assessment of bleeding events in clinical trials--proposal of a new classification [Text] / V.L. Serebruany, D. Atar // *Am J Cardiol.* - 2007 Jan 15. - Vol. 99. - N 2. - P. 288 - 290.
168. Sharifi, M. Low incidence of post-thrombotic syndrome in patients treated with new oral anticoagulants and percutaneous endovenous intervention for lower extremity deep venous thrombosis [Text] / M. Sharifi, W. Freeman, C. Bay [et al.] // *Vasc Med.* - 2015 Apr. - Vol. 20. - N 2. - P. 112 - 116.

169. Shireman, T.I. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients [Text] / T.I. Shireman, J.D. Mahnken, P.A. Howard [et al.] // *Chest*. - 2006. - Vol 130. - P. 1390 - 1396.
170. Siragusa, S. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis [Text] / S. Siragusa, B. Cosmi, F. Piovella [et al.] // *Am J Med*. - 1996. - Vol. 100. - N 3. - P. 269 - 277.
171. Smith, S. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism [Text] / S. Smith, J. Geske, J. Maguire [et al.] // *Chest*. - 2010. - Vol. 137. - N 6. - P. 1382 - 1390.
172. Spencer, F. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism [Text] / F.Spencer, C. Emery, D. Lessard [et al.] // *J. Gen. Intern. Med*. - 2006. - N 21. - P. 722 - 727.
173. Spyropoulos, A. Improving prevention and treatment of venous thromboembolism: clinical trial results [Text] / A. Spyropoulos // *J Med Econ*. - 2012. - Vol. 15. - N 4. - P. 611 - 622.
174. Stehle, S. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization [Text] / S. Stehle, J. Kirchheiner, A. Lazar [et al.] // *Clin Pharmacokinet*. - 2008. - Vol. 47. - N 9. - P. 565 - 594.
175. Stergiopoulos, K. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials [Text] / K. Stergiopoulos, D.L. Brown // *JAMA Intern Med*. - 2014 Aug. - Vol. 174. - N 8. - P. 1330 - 1338.
176. Tajiri, K. Impact of rivaroxaban compared with warfarin on the coagulation status in Japanese patients with non-valvular atrial fibrillation: a preliminary analysis of the prothrombin fragment 1+2 levels [Text] / K. Tajiri, F. Sato, T. Harunari [et al.] // *J Cardiol*. - 2015 Mar. - Vol. 65. - N 3. - P. 191 - 196.
177. Thrombosis Adviser [electronic resource]. - Available at <https://www.thrombosisadviser.com/en/real-life-evidence/venous-thromboembolism-vte/>.

178. Turpie, A.G. A non-interventional comparison of rivaroxaban with standard of care for thromboprophylaxis after major orthopaedic surgery in 17,701 patients with propensity score adjustment [Text] / A.G. Turpie, S. Haas, R. Kreutz [et al] // *Thromb Haemost.* - 2014. Vol. 111. - P. 94 - 102.
179. Tzoran, I. VTE Registry: what can be learned from RIETE [Text] / I. Tzoran, B. Brenner, M. Papadakis // *Rambam Maimonides Med J.* - 2014 Oct 29 . - Vol. 5. - N 4. - e0037.
180. Van Den Belt, A.G. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism [Text] / A.G. Van Den Belt, M.H. Prins, A. W. Lensing [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2000. - Iss. 2. - CD001100.
181. Van Dongen, C.J. Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome [Text] / C.J. Van Dongen, P. Prandoni, M. Frulla [et al.] // *J Thromb Haemost.* - 2005. - Vol. 3. - P. 939 - 942.
182. Van Walderveen, M.C. Effect of covalent antithrombin-heparin on activated protein C inactivation by protein C inhibitor [Text] / M.C. Van Walderveen, L.R. Berry, A.K. Chan // *J Biochem.* - 2010. - Vol. 148. - P. 255 - 260.
183. Venous Thromboembolism: morbidity // GlobalData: [electronic resource] / Analytics company. - Last update July 2015.
184. Werth, S. Bleeding risk, management and outcome in patients receiving non-VKA oral anticoagulants (NOACs) [Text] / S. Werth, T. Breslin, F. NiAinle [et al.] // *Am J Cardiovasc Drugs.* - 2015 Aug. - Vol. 15. - N 4. - P. 235 - 242.
185. White, R.H. Major bleeding after hospitalization for deep-venous thrombosis [Text] / R.H. White, R.J. Beyth, H. Zhou [et al.] // *Am J Med.* - 1999. - Vol 107. - N 5. - P. 414 - 424.
186. Wilson, J.S. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial [Text] / J.S. Wilson, P.S. Wells, M.J. Kovacs [et al.] // *CMAJ.* - 2003. - Vol. 169. - N 4. P. 293 - 298.

187. Witt, D. A retrospective evaluation of the management of excessive anticoagulation in an established clinical pharmacy anticoagulation service compared to traditional care [Text] / D.A. Witt, T. Humphries // *J Thromb Thrombolysis*. - 2003. - Vol. 151. - P. 113 - 118.
188. Wysowski, D.K. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action [Text] / D.K. Wysowski, P. Nourjah, L. Swartz // *Arch Intern Med*. - 2007. - Vol. 167. - P. 1414 - 1419.
189. Yusuf, H.R. Venous thromboembolism in adult hospitalizations United States, 2007 - 2009 [Text] / H.R. Yusuf, J. Tsai, H.K. Atrash [et al.] // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. - 2012. - Vol. 61. - P. 401 - 404.

Исход: <input type="checkbox"/> выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> госпитализация или ее продление <input type="checkbox"/> угроза жизни <input type="checkbox"/> инвалидность	<input type="checkbox"/> состояние без динамики <input type="checkbox"/> рождение ребенка с врожденной аномалией <input type="checkbox"/> смерть <input type="checkbox"/> не известно <input type="checkbox"/> другое, указать _____
Значимая дополнительная информация Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в крови/тканях, если таковые имеются и связаны с НПР (пожалуйста, приведите даты). Сопутствующие заболевания. Анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.	

**Приложение 2. Классификация степеней достоверности причинно-
следственной связи «НПР–ЛС»**

<i>Определенная</i>	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НПР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном назначении препарата
<i>Вероятная</i>	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна
<i>Возможная</i>	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная
<i>Сомнительная</i>	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения
<i>Условная</i>	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НПР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются
<i>Неклассифицируемая</i>	Сообщения о подозреваемой НПР нельзя оценить, так как нет достаточной информации или же она противоречива

**Приложение 3. Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи
«неблагоприятная побочная реакция – лекарственное средство»**

№ п/п	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?	+1	0	0
2.	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НПР после назначения плацебо?	-1	+1	0

Категории степеней достоверности взаимосвязи «НПР – лекарство» по шкале Наранжо в результате ответа на 10 вопросов определяются как:

- определенная – 9 и более баллов;
- вероятная – 5 и более баллов;
- возможная – 1 – 4 балла;
- сомнительная – 0 и менее баллов.

Приложение 4. Алгоритм подбора дозы варфарина

День приема	Значения МНО	Режим дозирования варфарина
День 1-2	Прием 2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина.	
День 3	Утром определить МНО	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на 1/2 таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
День 4-5	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5 дней, дальнейшая кратность определения МНО - 1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня.	

Приложение 5. Индекс Wells для оценки вероятности ТГВ нижних конечностей по клиническим данным

Признак	Балл
Активный рак (в настоящее время или в предшествующие 6 месяцев)	+1
Плегия или глубокий парез, либо недавняя иммобилизация нижней(их) конечности(ей) с помощью гипса	+1
Постельный режим ≥ 3 сут или крупная операция ≤ 4 мес	+1
Болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	+1
Отек всей ноги	+1
Разница в отеке икр > 3 см на уровне 10 см ниже tibial tuberosity	+1
Отек с ямкой на больной ноге	+1
Расширенные коллатеральные поверхностные вены (не варикоз)	+1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+1
Другой диагноз как минимум столь же вероятен	-2
Вероятность наличия ТГВ нижних конечностей:	Сумма баллов
— низкая (3%)	0
— средняя (17%)	1-2
— высокая (75%)	≥ 3