

ІНФОРМАЦІЯ



УДК 616.14-005.6+616.131-005.6-005.7]-036.8-085.615.03:615.273

Консенсус экспертов по антикоагулянтной терапии венозного тромбоемболизма в 2016 г. ЗНАЧЕНИЕ ПРОГРАММЫ ИССЛЕДОВАНИЙ РИВАРОКСАБАНА В ИЗМЕНЕНИИ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН И ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

РАБОЧАЯ ГРУППА:

**С. В. Бурнаева¹, Л. И. Васильева², В. К. Гаврисюк³, С. И. Герасименко⁴, И. М. Гудз⁵, А. Я. Дзюблик³, Г. В. Дзяк²,
О. И. Жаринов⁶, И. И. Кобза⁷, А. А. Ковалев⁸, Е. А. Колесник⁹, М. В. Костылев¹⁰, Л. В. Кулик⁷, Я. М. Лутай¹¹,
В. Г. Мишалов¹², Т. С. Мищенко¹³, А. С. Никоненко⁸, А. А. Никоненко¹⁴, П. И. Никульников¹⁰, А. Н. Пархоменко¹¹,
М. В. Полулях⁴, К. В. Руденко¹⁵, О. М. Скупой¹⁶, Т. Ф. Татарчук¹⁷, Б. М. Тодуров⁶, А. Ю. Усенко¹⁰, Ю. И. Фещенко³,
Л. М. Чернуха¹⁰, А. И. Ячник³**

¹ Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины, г. Киев,

² Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины, г. Днепр,

³ Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии имени Ф. Г. Яновского НАМН Украины, г. Киев,

⁴ Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины, г. Киев,

⁵ Ивано—Франковский национальный медицинский университет,

⁶ Институт сердца МЗ Украины, г. Киев,

⁷ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого,

⁸ Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины

⁹ Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев,

¹⁰ Национальный институт хирургии и трансплантологии имени А. А. Шалимова НАМН Украины, г. Киев,

¹¹ Институт кардиологии имени Н. Д. Стражеско НАМН Украины, г. Киев,

¹² Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца МЗ Украины, г. Киев,

¹³ Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков,

¹⁴ Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины,

¹⁵ Национальный институт сердечно—сосудистой хирургии имени Н. М. Амосова НАМН Украины, г. Киев,

¹⁶ Винницкая областная клиническая больница имени Н. И. Пирогова,

¹⁷ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, г. Киев

The experts consensus for anticoagulant therapy of venous thromboembolism in 2016 yr. SIGNIFICANCE OF THE RIVAROXABAN INVESTIGATIONS PROGRAM FOR CHANGES OF APPROACHES, CONCERNING TREATMENT OF THE DEEP VEINS THROMBOSIS AND PULMONARY THROMBOEMBOLISM

WORKING GROUP:

**S. V. Burnayeva¹, L. I. Vasilyeva², V. K. Gavrisyuk³, S. I. Gerasimenko⁴, I. M. Gudz⁵, A. Ya. Dzyublyk³, G. V. Dzyak²,
O. I. Zharinov⁶, I. I. Kobza⁷, A. A. Kovalev⁸, E. A. Kolesnik⁹, M. V. Kostylev¹⁰, L. V. Kulik⁷, Ya. M. Lutay¹¹, V. G. Mishalov¹²,
T. S. Mishchenko¹³, A. S. Nikonenko⁸, A. A. Nikonenko¹⁴, P. I. Nikulnikov¹⁰, A. N. Parkhomenko¹¹, M. V. Polulyakh⁴,
K. V. Rudenko¹⁵, O. M. Skupoy¹⁶, T. F. Tatarchuk¹⁷, B. M. Todurov⁶, A. Yu. Usenko¹⁰, Yu. I. Feshchenko³,
L. M. Chernukha¹⁰, A. I. Yachnik³**

¹Institute of Hematology and Transfusiology, Kiev,

²Dnepropetrovsk Medical Academy, Dnepr,

³Yanovskiy National Institute of Phthysiatry and Pulmonology, Kiev,

⁴Institute of Traumatology and Orthopedics, Kiev,

⁵Ivano—Frankovsk National Medical University,

⁶Institute of Heart, Kiev,

⁷L'vov National Medical University named after Danilo Galitskiy,

⁸Zaporozhye Medical Academy of Postgraduate Education,

⁹National Cancer Institute, Kiev,

¹⁰Shalimov National Institute of Surgery and Transplantology, Kiev,

¹¹Strazhesko Institute of Cardiology, Kiev,

¹²Bogomolets National Medical University, Kiev,

¹³Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology, Kharkov,

¹⁴Zaporozhye State Medical University,

¹⁵Amosov National Institute of Cardio—Vascular Surgery, Kiev,

¹⁶Vinnitsa Regional Clinical Hospital named after N. I. Pirogov,

¹⁷Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Kiev,

До 2008 г. в арсенале врачей, занимающихся терапией венозного тромбоемболизма (ВТЭ), было два класса антикоагулянтных препаратов: гепарины и антагонисты витамина К (АВК) [1]. Эти препараты эффективны в профилактике тромбоемболических осложнений, тем не менее, их применение ограничено определенными неудобствами [2, 3]. Гепарины до недавнего времени являлись стандартно назначаемыми антикоагулянтами, однако необходимость парентерального введения ог-

раничивает их применение в реальной клинической практике [3—7]. АВК характеризуются множественными пищевыми и лекарственными взаимодействиями и узким терапевтическим индексом, что требует частого контроля и корректировки дозы. Эти ограничения в значительной степени осложняют соблюдение режима антикоагулянтной терапии пациентами, что, в свою очередь, сопряжено с существенным риском возникновения тромбоза и кровотечения [6—10].

Резолюция Междисциплинарного экспертного совета 14 июня 2016 г., г. Киев

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

Коагуляция крови это цепь самоусиливающихся реакций преобразования неактивных факторов ее свертываемости в активные [11 — 13]. Каскад может быть запущен либо по внешнему, либо по внутреннему пути, которые сходятся на активации фактора X (Стюарта—Прауэра) [14, 15]. В свою очередь, фактор Xa является ферментом протеазой, которая расщепляет протромбин (фактор II) до тромбина (фактор IIa). При этом, хотя фактор Xa обладает определенной активностью в свободном состоянии, однако наибольшее значение имеет его активность в составе протромбиназного комплекса [16]. Протромбиназный комплекс формируется из активированных факторов X и V на фосфолипидных мембранах тромбоцитов (т. н. "тромбоцитарный тромбопластин") в присутствии ионов кальция [17, 18]. Роль фактора V (акцелерина) состоит в прикреплении фактора Xa к поверхности тромбоцита, при этом каталитическая активность фактора Xa по отношению к протромбину увеличивается в 10^4 — 10^6 раз [16, 19].

Тромбин преобразует растворимый фибриноген в нерастворимый фибрин, составляющий основу тромба [21, 22].

Согласно современным представлениям, активированный фактор X (фактор Стюарта—Прауэра) является ключевым звеном в каскаде коагуляции, поскольку активностью именно этого фактора ограничена скорость последующих реакций образования тромба [28, 29]. Одна молекула ингибитора фактора Xa предотвращает образование около 1000 молекул фактора IIa [19], в то время, как для прямого угнетения активности фактора IIa требуются эквимольные количества его ингибитора [30]. Активированный фактор X может влиять на свертываемость крови в значительно большем диапазоне концентраций, чем активированный фактор II, что создает предпосылки для большей терапевтической широты препаратов, селективно ингибирующих фактор Xa (повышения эффективности препаратов без увеличения риска возникновения кровотечения) [31]. В связи с преимущественным воздействием на фактор Xa современные низкомолекулярные гепарины (НМГ) обладают более предсказуемым эффектом, чем менее селективные по отношению к фактору Xa НМГ, которые, в свою очередь, имеют более предсказуемое действие, чем неселективный нефракционированный гепарин (НФГ) [31— 38]. Избирательной специфичностью ан-

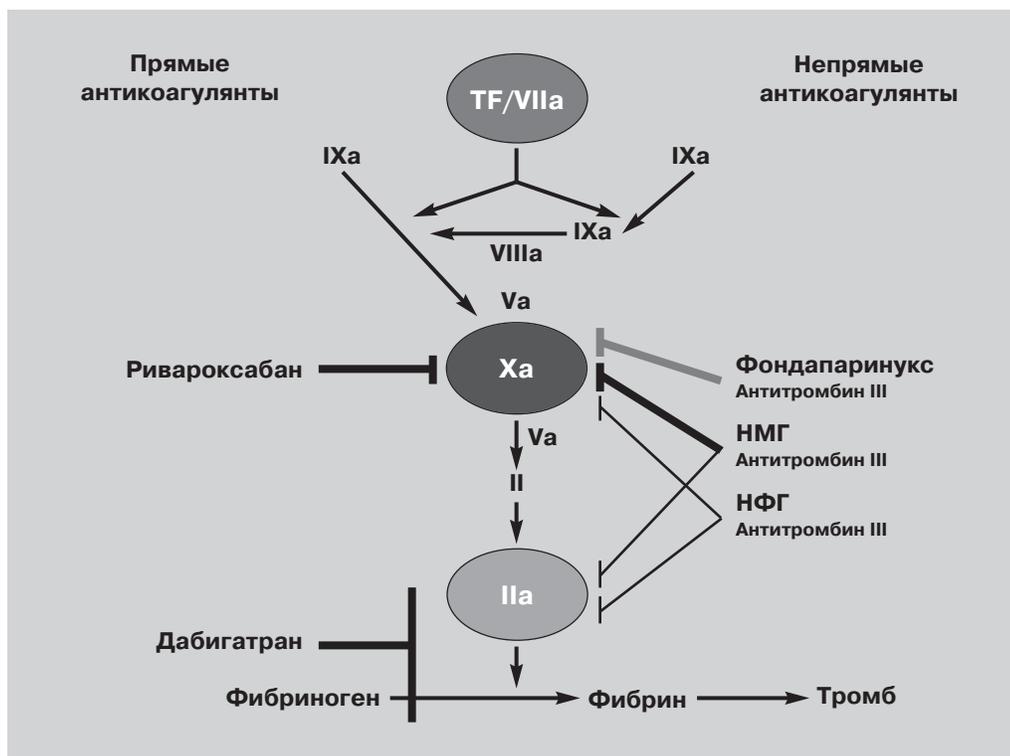


Схема 1. Упрощенный механизм действия антикоагулянтов.

Антикоагулянтное действие гепаринов является следствием угнетения факторов IIa и Xa, опосредованного антитромбином III (АТ III). Связываясь с АТ III, гепарины потенцируют нейтрализацию им факторов Xa и IIa, прерывают каскад реакций коагуляции и останавливают формирование тромба [23 — 27].

ти—Xa действия обладает синтетический пентасахарид фондапаринукс натрия, применение которого, тем не менее, также ограничено необходимостью парентерального введения [5, 36]. Антикоагулянтный эффект фондапаринукса, как и гепаринов, опосредован АТ III (схема 1) [38].

До появления инновационных витамин—К независимых антикоагулянтов (НОАК) единственным классом препаратов для введения внутрь являлись АВК [1, 5, 7, 39]. В непрямом механизме действия АВК заключен их основной недостаток — зависимость эффекта от поступления витамина К с пищей и медленное начало действия, связанное с постепенным удалением из организма витамин—К зависимых факторов, влияющих на свертываемость крови [39]. При этом у некоторых пациентов начало применения АВК сопровождается повышением свертываемости крови вследствие большей длительности периода полувыведения витамин—К зависимых прокоагулянтных факторов по сравнению с периодом полувыведения присутствующих в организме естественных факторов, обладающих антикоагулянтным действием [40—45]. Поэтому пациентам, которые начинают применять АВК (например, при лечении острой тромбоза глубоких вен — ТГВ), в качестве начальной или бриджинг—терапии необходимо парентеральное введение антикоагулянтов [46, 47].

Разработка инновационных антикоагулянтов для введения внутрь была специально направлена на преодоление ограничений стандартной терапии [28, 38, 48]. В 2008 г. зарегистрирован первый прямой ингибитор активированного фактора X (Ха) для применения внутрь ривароксабан [49]. В том же году появился прямой ингибитор тромбина для введения внутрь дабигатрана этексилат [50].

В новых препаратах преимущество применения внутрь сочетается с быстрым началом действия, отсутствием взаимодействия с пищевыми продуктами и предсказуемым антикоагулянтным эффектом, что позволяет применять их в фиксированных дозах без необходимости регулярного мониторинга показателей свертываемости крови [2 — 7].

Ривароксабан — высокоселективный прямой ингибитор фактора Ха с высокой биодоступностью при применении внутрь (до 100% при приеме таблетки 20 мг или 15 мг с пищей). Препарат характеризуется быстрым началом действия (максимум концентрации в плазме крови наблюдаются через 2 — 4 ч после приема таблетки), что сравнимо со скоростью наступления антикоагулянтного эффекта подкожно вводимого НМГ [51 — 60]. Ривароксабан прерывает внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, и, как следствие, подавляет формирование тромбина и образование тромба [61].

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВТЭ В ОРТОПЕДИИ

В программе клинических испытаний RECORD впервые установлена большая эффективность ривароксабана по сравнению с эноксапарином в профилактике венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов после операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов [62 — 65].

По данным исследования RECORD 1, введение ривароксабана в дозе 10 мг внутрь 1 раз в сутки статистически значимо более эффективно в длительной профи-

лактике тромбоза после планового тотального протезирования тазобедренного сустава, чем подкожное введение 40 мг эноксапарина 1 раз в сутки. Сочетание ТГВ, нефатальной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) или смерти по любой причине (основной оцениваемый показатель) в течение 30 — 42 сут, в среднем 36 сут после операции отмечено у 1,1% пациентов, которым назначали ривароксабан, и у 3,7% — эноксапарин (снижение абсолютного риска 2,6%; 95% доверительный интервал — ДИ 1,5—3,7; $p < 0,001$) [62].

Целью исследования RECORD 2 было оценить эффективность ривароксабана в длительной (в течение 31 — 39 дней) тромбопрофилактике по сравнению с таковой при краткосрочной профилактике (10—14 дней) при применении эноксапарина с последующим применением плацебо у пациентов после тотальной артропластики тазобедренного сустава. Основным оцениваемый показатель выявлен у статистически значимо ($p < 0,0001$) меньшего числа пациентов, которым назначали ривароксабан (2%), чем эноксапарин и плацебо (9,3%), частота возникновения кровотечения сопоставима в обеих группах [63].

В исследовании RECORD 3 изучена эффективность ривароксабана в тромбопрофилактике по сравнению с эноксапарином в течение 10 — 14 сут после операции тотальной артропластики коленного сустава, основным исследуемый показатель отмечен соответственно у 9,6 и 18,9% (снижение абсолютного риска 9,2%; 95% ДИ 5,9 — 12,4; $p < 0,001$) [64].

По данным исследования RECORD 4, введение ривароксабана внутрь в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение 10 — 14 сут достоверно более эффективно по сравнению с подкожным введением эноксапарина по 30 мг через каждые 12 ч в профилактике ВТЭ после тотальной артропластики коленного сустава без статистически значимого различия риска возникновения геморрагических осложнений [65].

С 2008 г. ривароксабан (Ксарелто®) зарегистрирован по этому показанию более чем в 100 странах мира. Применение ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сутки курсом длительностью до 35 сут для первичной профилактики ТГВ и ТЭЛА после операций эндопротезирования рекомендовано как международными, так и национальными руководствами [66 — 72]. Если рассматривать все показания, то в последние годы Ксарелто® является бесспорным лидером среди НОАК в мире [73, 74].

По мнению рабочей группы, накопленный в Украине опыт позволяет рассматривать применение препарата Ксарелто (ривароксабан) в дозе 10 мг 1 раз в сутки у пациентов, которым произведены ортопедические оперативные вмешательства по поводу перелома костей нижних конечностей, в качестве альтернативы стандартной терапии (НМГ, фондапаринукс, НФГ или АВК).

Из—за отсутствия масштабных рандомизированных клинических исследований не решен вопрос о применении антикоагулянтов у ортопедических пациентов после артроскопии [75 — 77].

Тромбопрофилактику после артроскопии целесообразно проводить у пациентов при наличии установленных факторов риска возникновения тромбэмболических осложнений.

ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ТГВ И ТЭЛА

Лечение и вторичная профилактика ВТЭ с применением ривароксабана изучены в программе клинических испытаний III фазы EINSTEIN, в которую включено исследование с участием 3449 пациентов с острым ТГВ (EINSTEIN DVT), с участием 4832 пациентов с острой ТЭЛА (EINSTEIN PE), а также исследование длительной вторичной профилактики (EINSTEIN Extension) [78, 79].

В исследованиях EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE начальную терапию острого ТГВ и ТЭЛА проводили с применением ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед, затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Сравнительные режимы лечения включали введение эноксапарина в течение не менее 5 сут в сочетании с АВК до достижения терапевтического диапазона МНО 2,0 и более. Далее применяли АВК в дозе, необходимой для поддержания МНО в пределах терапевтического диапазона 2,0 — 3,0. Длительность лечения составила 3, 6 или 12 мес, в зависимости от конкретной клинической ситуации. Ривароксабан оказался не менее эффективным, чем эноксапарин / АВК (в отношении частоты возникновения симптомных рецидивов ВТЭ), при этом риск возникновения "большого" кровотечения при применении ривароксабана был достоверно ниже, чем при терапии сравнения [80].

В исследовании EINSTEIN Extension оценивали эффективность длительного применения ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки по сравнению с таковой плацебо в целях профилактики повторного возникновения ТГВ и ТЭЛА у 1197 пациентов, завершивших курс терапии ВТЭ в течение 6 или 12 мес. Продолжительность лечения составляла дополнительно 6 или 12 мес. Отмечены преимущества ривароксабана по сравнению с плацебо в отношении первичных и вторичных показателей эффективности. Частота основного показателя безопасности (массивного кровотечения) у пациентов, которым назначали ривароксабан, была статистически сопоставима с таковой при применении плацебо [78].

Неотъемлемой частью клинической разработки ривароксабана является подтверждение результатов клинических испытаний в реальной клинической практике [81]. В сравнительном проспективном неинтервенционном исследовании XALIA с участием 5142 пациентов установлено, что профиль эффективности и безопасности ривароксабана при лечении ВТЭ в реальных условиях соответствовал таковому в клинических испытаниях [82].

НОАК — ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО ВЫБОРА В ТЕРАПИИ ТГВ И ТЭЛА

Результаты программы исследований ривароксабана EINSTEIN, а также других НОАК стали основанием

для пересмотра подходов к антикоагулянтной терапии ТГВ и ТЭЛА в 2016 г. (Руководство по антитромботической терапии Американской коллегии торакальных врачей CHEST/ACCP, 10—е издание) [83].

Ривароксабан (наряду с другими НОАК) рекомендован в качестве препарата первой линии для начальной и длительной терапии ТГВ или ТЭЛА (кроме ТЭЛА при высоком риске ранней смерти) у пациентов без онкологического заболевания.

Наиболее значимыми аргументами в пользу такой рекомендации являются высокая эффективность НОАК в профилактике рецидивов ВТЭ (в целом сопоставимая с таковой при стандартной терапии) и то, что у пациентов, которым назначали НОАК, меньший риск возникновения опасного кровотечения (в частности, массивного и внутричерепного) при большем удобстве терапии как для пациентов, так и для медицинских работников [83, 84]. Важно, что, несмотря на недоступность специфических антидотов для НОАК, легальный исход при "большом" кровотечении на фоне применения НОАК в реальной клинической практике наблюдали реже, чем при проведении стандартной терапии и наличии антидота [85 — 87].

Эффективность ривароксабана при лечении пациентов по поводу ТЭЛА дополнительно подтверждена результатами повторной визуализации легких в исследовании EINSTEIN PE. С помощью компьютерной томографии (КТ) и перфузионной сцинтиграфии показано, что ривароксабан обеспечивает быстрое рассасывание тромба: через 21 сут терапии полный или частичный регресс тромба отмечен у 87% пациентов (у 13% — изменения не наблюдали), что сопоставимо с результатами рассасывания тромба при применении эноксапарина и АВК [88].

Антикоагулянтную терапию следует проводить всем пациентам при установлении диагноза ТГВ и ТЭЛА.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ МОНОТЕРАПИЯ ТГВ И ТЭЛА

Особенности дизайна исследования EINSTEIN позволили сравнить исход лечения пациентов, у которых к применению ривароксабана предшествовало назначение гепарина (длительностью до 2 сут), с результатами лечения пациентов, у которых с первого дня применяли ривароксабан. Доказана эффективность обоих подходов как при переходе с НМГ на ривароксабан, так и при назначении одного ривароксабана [89].

Ривароксабан можно назначать пациентам при ТГВ или ТЭЛА (без шока либо гипотензии) с первого дня (без применения гепаринов).

При ТЭЛА, сопровождающейся шоком или гипотензией, т.е. у пациентов, которым осуществляли тромболизис или эмболэктомии, НОАК не рекомендуют назначать в качестве альтернативы НФГ, поскольку безопасность и эффективность НОАК в таких клинических ситуациях не изучена в клинических исследованиях. Под-

ходы к тромбопрофилактике после тромболитика или эмболектомии не отличаются от таких у пациентов, которым не проводили реперфузионные вмешательства [66].

У пациентов после тромболитика или эмболектомии по окончании введения НФГ решение о назначении ривароксабана принимают индивидуально.

По мнению рабочей группы, большинству пациентов при ТГВ и около 2/3 пациентов при ТЭЛА (невысокого риска) не показано лечение в стационаре, антикоагулянтную терапию можно проводить амбулаторно.

ВЫБОР НОАК

Из-за отсутствия прямых сравнительных исследований различных НОАК сделать выводы о большей (или меньшей) эффективности и безопасности каждого из них не представляется возможным. Косвенное сравнение результатов исследований различных НОАК также не может быть проведено, так как клинические испытания значительно различались как по дизайну и периодам предварительной терапии, так и по характеристикам включенных в исследование пациентов (возраст, частота выявления ТЭЛА, онкологических заболеваний и др.).

Даже небольшие различия в дизайне исследований значительно влияют на полученные результаты [90]. Интерполяция критериев включения/исключения и длительности терапии из исследования AMPLIFY на популяцию пациентов в исследовании EINSTEIN DVT/PE позволила бы доказать статистически значимые преимущества ривароксабана по сравнению со стандартной терапией с применением НМГ и АВК по основному показателю эффективности (снижение относительного риска возникновения рецидива ВТЭ на 37%, $p=0,026$) и еще большего преимущества в отношении снижения риска возникновения "большого" кровотечения (на 52%, $p=0,0049$), чем отмечено в оригинальном анализе всей популяции в исследовании EINSTEIN DVT/PE [90].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭ

Для оценки факторов риска возникновения тромбозных осложнений в каждом направлении медицины используют специфические шкалы (например, шкала CHA₂DS₂-VASc — при фибрилляции предсердий, шкала Wells — при ТЭЛА и т.п.) [91 — 95]. Учитывая универсальность патофизиологии тромбоза, представляется возможным создание модели оценки факторов риска возникновения рецидива ВТЭ, в которой были бы регламентированы этапность, длительность и режимы антикоагулянтной терапии у пациентов различного профиля. И хотя наполнение такой модели и ее валидация — чрезвычайно ресурсоемкий процесс, разработка унифицированного подхода представляет насущную потребность, и в будущем можно ожидать его появления [96].

У пациентов после ВТЭ повышен риск возникновения повторного события. Причем, риск рецидива наиболее высок в первые 3 нед [97 — 99]. Минимальная длительность терапии ТГВ и/или ТЭЛА должна составлять 3 мес и не зависеть от протяженности тромбоза [66, 83, 100 — 103].

Антикоагулянты снижают относительный риск рецидива ВТЭ на 60 — 90%, однако после прекращения антикоагулянтной терапии риск возобновляется, независимо от ее продолжительности [104 — 106]. По данным литературы, рецидивы ВТЭ после прекращения применения антикоагулянтов наиболее часто возникают при идиопатическом тромбозе (около 8% в год) и канцер-ассоциированном тромбозе (около 14% в год), тем не менее, при спровоцированном тромбозе риск также высок, составляет около 3% в год, а в течение 10 лет рецидив возникает у 20% пациентов [107]. Поэтому вопрос о прекращении терапии по истечении 3 мес у каждого больного решают индивидуально с учетом риска возникновения рецидива ВТЭ, тромбофилических состояний и геморрагических осложнений при продолжении антикоагулянтной терапии [84].

Факторы риска возникновения кровотечения:

- возраст старше 65 лет (риск выше, если возраст старше 75 лет)
- перенесенное кровотечение
- злокачественная опухоль (отдаленные метастазы оценивают как дополнительный фактор)
- почечная недостаточность
- печеночная недостаточность
- тромбоцитопения
- сведения об инсульте в анамнезе
- диабет
- анемия
- антитромбоцитарная терапия
- неадекватный контроль антикоагулянтной терапии
- сопутствующие заболевания с иммобилизацией
- недавно выполненное хирургическое вмешательство (фактор, важный при проведении парентеральной антикоагулянтной терапии, например, в первые 10 сут, менее значим — при длительной или продолженной антикоагулянтной терапии)
- частые падения
- чрезмерное употребление алкоголя
- применение нестероидных противовоспалительных препаратов.

Риск возникновения кровотечения следует рассматривать как низкий при отсутствии факторов риска, умеренный — при наличии одного из перечисленных факторов риска, высокий — при сочетании двух факторов и более. Оценка риска возникновения кровотечения зависит также от выраженности фактора риска (например, локализация и число метастазов, количество тромбоцитов в крови и т.п.), времени, прошедшего после события (например, интервал после вмешательства или возникновения кровотечения), эффективности лечения предыдущего события (например, кровотечения из верхнего отдела пищеварительного канала) [83].

При рассмотрении вопроса о продлении терапии необходимо учитывать, что НОАК имеют более благоприятный профиль безопасности в отношении наиболее опасного кровотечения, чем НМГ и АВК [83]. Так, риск возникновения "большого" кровотечения при применении ривароксабана для лечения ТЭЛА в 2 раза ниже, чем при применении эноксапарина и АВК [79]. Стоит особенно отметить, что при меньшей частоте в группе ривароксабана тяжесть кровотечения была также статистически значимо меньше, а терапия массивного кровотечения в 2 раза реже требовала применения наиболее интенсивных мер, чем при использовании стандартной терапии [79, 108].

При применении НОАК наибольшая польза в отношении профиля безопасности отмечена у пациентов из группы высокого риска возникновения геморрагических осложнений. В частности, у так называемых "хрупких" пациентов (старше 75 лет, клиренс креатинина менее 50 мл/мин, масса тела 50 кг и меньше) относительный риск возникновения "большого" кровотечения при применении ривароксабана был на 73% ниже, чем при назначении эноксапарина и АВК [80].

Еще одним практическим преимуществом НОАК является благоприятный профиль безопасности у пациентов при хронической болезни почек [109]. В исследованиях EINSTEIN DVT/PE и AMPLIFY отмечена выраженная зависимость риска возникновения "большого" кровотечения от степени нарушения функции почек при применении стандартной терапии [109 — 111]. В то же время в исследовании EINSTEIN DVT/PE такую зависимость не наблюдали при применении ривароксабана в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 сут, затем 20 мг длительно. Поэтому, даже при применении стандартной схемы у пациентов при нарушенной функции почек ривароксабан ассоциировался со значительным снижением относительного риска возникновения большого кровотечения: на 56% — при почечной недостаточности средней тяжести, на 77% — тяжелой [109].

В исследовании EINSTEIN DVT/PE ривароксабан оказался более эффективным, чем стандартная схема терапии, у пациентов при наиболее высоком риске возникновения рецидива — при повторных эпизодах ВТЭ риск повторного события уменьшился более чем вдвое по

сравнению с таковым при применении эноксапарина и АВК [80, 99].

Необходимо приложить все усилия для выявления персистирующих факторов риска возникновения ВТЭ, поскольку таким пациентам показана пожизненная антикоагулянтная терапия.

ТРОМБОФИЛИЯ

Тромбофилия, или тромбофилическое состояние — это наследственно обусловленная или приобретенная предрасположенность к формированию тромбов [112].

В физиологических условиях распространение тромба ограничивается местом повреждения сосуда [113]. Ключевым фактором, ограничивающим тромбообразование, является тромбин, образующийся в финале каскада коагуляции. Тромбин запускает последовательность реакций, тормозящих процесс свертывания крови, в котором участвуют белок — активатор тромбомодулин (Тм), витамин К — зависимая сериновая протеаза, протеин С, белок — активатор S (схема 2) [113 — 117].

Активация протеина С является одним из основных механизмов прекращения образования тромбина. Физиологическая роль протеина С состоит в расщеплении фактора Va и инактивации протромбиназного комплекса [117].

Естественным циркулирующим в крови антикоагулянтом является АТ III, на долю которого приходится 80 — 90% антикоагулянтной активности крови [118]. Он инактивирует сериновые протеазы крови: тромбин, факторы IXa, Xa, XIa, калликреин, плазмин, урокиназу.

Врожденные дефекты противосвертывающей системы крови выявляют более чем у 74% пациентов при идиопатическом ТГВ в анамнезе [119, 120].

Наиболее частой врожденной причиной повышенного риска тромбоза является мутация гена фактора V (лейденская мутация), при которой фактор Va не расщепляется естественным антикоагулянтом протеином С, как это происходит в норме, а становится резистентным к его действию.

При замедлении деградации фактора V в составе протромбиназного комплекса, состоящего из фактора Ха, связанного с фактором Va и фосфолипидами, фактор Ха образует большое количество тромбина, что обуславливает повышенное тромбообразование [121 — 123].

При наследственном дефиците протеина С или S уменьшается скорость инактивации прокоагулянтных факторов. Дефицит АТ III часто проявляется возникновением тромбоза в молодом возрасте [124, 125].

Диагностика врожденной (первичной) тромбофилии [126]

Высокоспецифичные подтверждающие диагностические критерии

- Дефицит антитромбина
- Дефицит протеина С
- Дефицит протеина S
- Устойчивость к активированному протеину С
- Мутация фактора V Лейдена

Упрощенно рекомендуемая длительность терапии в зависимости от ситуации может быть представлена так:

- при спровоцированном и впервые выявленном ТГВ или ТЭЛА без тромбофилии → 3 мес;
- при первом неспровоцированном эпизоде ВТЭ или первом эпизоде ВТЭ на фоне тромбофилии → 6—12 мес;
- при дистальном ТГВ применяют такую же тактику антикоагулянтной терапии, как при проксимальном ТГВ;
- если ТГВ или ТЭЛА возникли на фоне онкологического заболевания → длительная терапия с периодической оценкой риска;
- при повторных эпизодах ВТЭ → длительная терапия с периодической оценкой риска.

Дефект протромбина G20210A
Гомоцистинурия

Подтверждающие диагностические критерии

Повышение активности в плазме факторов:
I (фибриноген),
II (протромбин), VIII, IX, XI
Полиморфизм фактора XIII
Гипергомоцистеинемия
Дисфибриногенемия
Снижение активности ингибитора пути тканевого фактора (TFPI)

Дополнительные диагностические критерии

Снижение активности протеина Z и Z-зависимого ингибитора протеазы
Дефицит тканевого активатора плазминогена
Повышение активности активатора ингибитора плазминогена (PAI)-1
Повышение активности ингибитора тромбина активного фибринолиза (TAFI)
Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия
Гипофибринолиз

При выявлении врожденной тромбофилии необходимо учитывать, что это состояние значительно повышает вероятность возникновения тромбоза у пациентов при наличии других факторов риска его возникновения (см. таблицу) [126 — 127].

Наиболее часто выявляемые дефекты противосвертывающей системы крови обусловлены нарушением инактивации протромбиназного комплекса, что является теоретической предпосылкой для объяснения эффективности современных селективных ингибиторов факторов свертываемости Xa и IIa в лечении и профилактике рецидивов тромбоза у пациентов при тромбофилии [130].

Приобретенная тромбофилия сама по себе не является заболеванием, но может быть связана с другими заболеваниями и состояниями, в частности, онкологическими заболеваниями, влиянием различных лекарственных средств, беременностью и другими состояниями.

Состояния, часто способствующие возникновению тромбоза (приобретенная или вторичная тромбофилия) [126]:

- Онкологические заболевания
- Химиотерапия (L—аспарагиназа, талидомид, антиангиогенезная терапия)
- Миелопролиферативное заболевание
- Гепарин—индуцированная тромбоцитопения
- Нефротический синдром
- ДВС—синдром
- Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
- Серповидноклеточная анемия

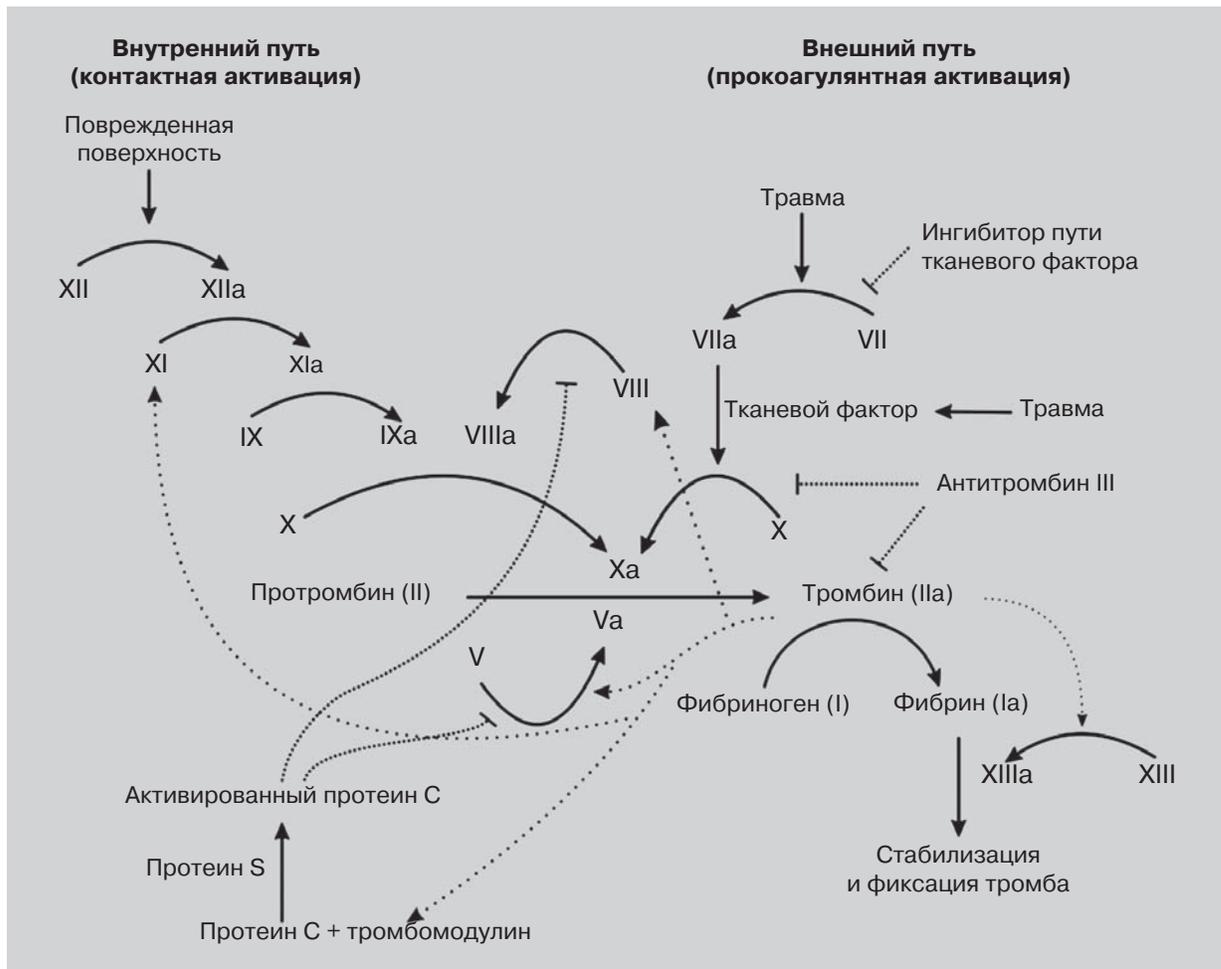


Схема 2. Каскад коагуляции [113 — 117].

Риск возникновения ВТЭ у пациентов при различных формах тромбофилии [128; 129]

Тип тромбофилии	Риск возникновения первого ТГВ в год, %	Кратность повышения риска по сравнению с таковым в общей популяции	Риск рецидива
Дефицит антитромбина Дефицит протеина С Дефицит протеина S	1,52 - 1,90	В 15 - 19 раз`	На протяжении 5 лет - 40% На протяжении 10 лет -55%
Фактор V Лейдена Протромбин 20210A Повышение активности фактора VIII	0,34 - 0,49	В 3 - 5 раз	На протяжении 5 лет - 11% На протяжении 10 лет -25%
Повышение активности фактора IX Повышение активности фактора XI Повышение активности TAFI Гипергомоцистеинемия	Не являются независимым фактором риска ВТЭ Риск ассоциируется с повышением активности фактора VIII		

- Применение эстрогенов и комбинированных контрацептивов для введения внутрь
 - Беременность, послеродовый период
 - Селективная терапия с применением модулятора рецептора эстрогена (тамоксифен, ралоксифен)
 - Антитела к фосфолипидам: люпус (волчаночный) антикоагулянт, антитела кардиолипина, анти-β2 гликопротеин—1 антитела
 - Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
 - Системный васкулит с цитоплазматическими антителами к нейтрофильным гранулоцитам (гранулематоз Вегенера, синдром Черджа—Стросс и др.).
- Другие состояния, ассоциирующиеся с повышенным риском возникновения тромбоза:
- Воспалительные заболевания кишечника
 - Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера)
 - Синдром Бехчета
 - Варикозная болезнь
 - Системная красная волчанка
 - Венозные сосудистые аномалии (синдром Клиппеля—Треноне)
 - Применение прогестерона
 - Лечение бесплодия
 - Гипергомоцистеинемия
 - ВИЧ инфекция
 - Дегидратация.

Тромбофилия может быть одним из факторов риска возникновения первого тромбоза и прогнозирования повторного тромбоза, когда необходимо оценить риск и определить тактику соответственно первичной или вторичной профилактики.

У пациентов при спровоцированном тромбозе проводить скрининг тромбофилии нецелесообразно, это не приносит клинической пользы пациенту [125].

Поскольку в течение 10 лет у пациентов при тромбофилии частота рецидивирования составляет в среднем около 30%, риск повторного ВТЭ следует рассматривать как превалирующий над риском возникновения кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии [126].

Тромбофилия может клинически проявляться в виде одного или нескольких тромботических признаков ("фенотипов"):

- Молниеносная пурпура (новорожденных и взрослых)

- Тромбоз поверхностных или глубоких вен конечностей, ТЭЛА
- Тромбоз венозного русла необычной локализации (например, тромбоз вен печени, головного мозга, мезентериальных, почечных)
- Варфарин—индуцированный некроз кожи
- Артериальный тромбоз (особенно ранний инсульт, инфаркт миокарда)
- Повторные выкидыши
- Осложнения во время беременности (замедление роста плода, смерть плода, тяжелая преэклампсия, отслоение плаценты).

В настоящее время основанием для проведения тестирования в целях определения причин возникновения тромбофилии являются [125, 126, 131]:

- Идиопатический или рецидивирующий тромбоэмболизм
- Первый эпизод ВТЭ в возрасте до 40 лет
- Семейный анамнез тромбоза (родственники первой линии, у которых тромбоз возник в молодом возрасте)
- Венозный тромбоз необычной локализации (головного мозга, печени, мезентериальный, почечных вен)
- Молниеносная пурпура новорожденных или варфарин—индуцированный некроз кожи.

Лабораторные методы выявления тромбофилии следует применять через 6 нед от начала обострения, чтобы уровень активированных протеинов снизился до базового [126, 132].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРОМБОФИЛИИ

Специфического лечения для большинства видов тромбофилии не существует, однако повторные эпизоды тромбоза требуют особого подхода к оценке длительности назначения антикоагулянтов.

Лечение пациентов при тромбофилии в остром периоде проводят согласно стандартным процедурам [126]. Особое внимание следует обратить на пациентов с дефицитом антитромбина и протеина С. У некоторых пациентов при дефиците антитромбина возможна устойчивость к гепаринам. При этом концентрат антитромбина используют только в особых обстоятельствах: при обострении тромбоза, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, сложности в проведении

адекватной антикоагулянтной терапии перед крупными оперативными вмешательствами или родами, когда риск возникновения кровотечения высок, и применение антикоагулянтов необоснованно.

Врожденный дефицит протеина С может быть обусловлен варфарин—индуцированным некрозом кожи. Варфарин в такой ситуации назначают после терапевтической гепаринизации, начальная доза его должна быть низкой (до 2 мг), ее увеличивают медленно. Пациентам, у которых в анамнезе есть сведения о варфарин—индуцированном некрозе кожи, антикоагулянты назначают после введения экзогенного протеина С (свежезамороженная плазма).

Всем пациентам при тромбофилии, которые подвергаются влиянию факторов риска, необходимо проведение первичной профилактики ВТЭ. Дополнительно следует учитывать повышение риска ВТЭ у пациентов при тромбофилии после выполнения крупных оперативных вмешательств, что является обоснованием для длительного проведения профилактики вне клиники.

ПРИМЕНЕНИЕ РИВАРОКСАБАНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЭЛА/ТГВ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРОМБОФИЛИИ

Существует ограниченный опыт лечения и вторичной профилактики ВТЭ у пациентов при нарушениях свертываемости крови с применением ривароксабана [78 — 80]. Таких пациентов не исключали из программы клинических исследований ривароксабана, поскольку препарат не противопоказан таким больным.

В объединенном анализе EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE у 5,9% пациентов в группе ривароксабана и у 5,7% — в группе эноксапарина/АВК были тромбофилические нарушения (6,2 и 6,8% — в EINSTEIN DVT, 5,7 и 5% — в EINSTEIN PE).

Диагноз тромбофилии на момент включения в исследование специально не подтверждали, однако неспровоцированный ТГВ либо ТЭЛА наблюдали примерно у 50% больных в объединенном анализе EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE. Поэтому, принимая во внимание, что нарушения свертываемости крови отмечены приблизительно у 74% пациентов при ранее диагностированном идиопатическом ТГВ, фактически число пациентов с тромбофилией, включенных в исследования EINSTEIN, может быть значительно больше.

В исследовании EINSTEIN DVT симптомные рецидивы ВТЭ (основной показатель эффективности) наблюдали при нарушениях свертываемости крови у 0,9% пациентов (1 из 107) — в группе ривароксабана, 2,6% (3 из 116) — в группе эноксапарин и АВК. Частота рецидива ВТЭ у пациентов с ТЭЛА в исследовании EINSTEIN PE составила 1,4% (2 из 138) — в группе ривароксабана, 1,7% (2 из 121) — в группе эноксапарин и АВК.

Хотя число пациентов с тромбофилией в исследованиях EINSTEIN недостаточно для каких-либо конкретных рекомендаций, тем не менее, ривароксабан исследован и может быть использован для лечения ТГВ или ТЭЛА у таких пациентов.

Таким образом, результаты исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE в отношении эффективности и безопасности ривароксабана в подгруппе пациентов при тромбофилическом состоянии согласуются с результатами всего исследования.

Тромбофилию следует рассматривать в контексте других факторов риска возникновения тромбоза или как предиктор рецидивирующего тромбоза при оценке потребности в первичной или вторичной профилактике. Кроме того, риск возникновения рецидива ВТЭ в таких ситуациях должен быть взвешен с учетом риска возникновения кровотечения, обусловленного применением антикоагулянтов.

ТЕРАПИЯ КАНЦЕР—АССОЦИИРОВАННОГО ТГВ И ТЭЛА

При злокачественных новообразованиях риск возникновения ВТЭ повышается в 4 — 7 раз [133]. Симптомный ВТЭ выявлен у 10 — 20% таких пациентов, у 20% пациентов при диагностированном ВТЭ обнаружено активное злокачественное новообразование. ВТЭ чаще ассоциируется с прогрессирующим/диссеминированным течением онкологического заболевания [134]. Наличие рака у пациентов при ВТЭ значительно уменьшает продолжительность их жизни, показатели выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями при наличии ВТЭ в 3 раза меньше, чем у пациентов без ВТЭ [135 — 137].

Для лечения ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями современные руководства рекомендуют продолженную терапию с применением НМГ [66, 68, 83, 138 — 141]. Однако на практике длительные курсы НМГ часто не используют по различным причинам, в том числе определяющим качество жизни [142, 143]. В таких ситуациях пациентам назначают короткий курс НМГ с переходом на АВК.

Пациентов при наличии злокачественных опухолей не исключали из исследований EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE, поэтому набрана достаточно многочисленная когорта из 655 пациентов с активной злокачественной опухолью и 469 — со злокачественной опухолью в анамнезе [78 — 80, 144]. У 462 пациентов активная злокачественная опухоль была при включении в исследование (диагноз установлен в период от 6 мес перед включением в исследование до момента рандомизации либо в предшествующие 6 мес, пациентам проводили противоопухолевую терапию, либо при включении в исследование обнаружен рецидив опухоли или метастазирование), у 193 — опухоль выявлена во время исследования. У пациентов при активном злокачественном процессе ривароксабан был так же эффективен в отношении предупреждения рецидивов ВТЭ, при этом ассоциировался со статистически значимым уменьшением относительного риска возникновения "большого" кровотечения на 58% по сравнению с таковым при применении эноксапарина и АВК [144].

В настоящее время опубликованы несколько наблюдательных исследований (с участием от 92 до 2428 па-

циентов), в которых подтвержден благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана в терапии ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями по сравнению с таковым НМГ и комбинированной схемы НМГ и АВК [145 — 152].

С 2013 г. Национальный институт повышения качества здравоохранения и клинической практики Великобритании (NICE) в Стандарте качества лечения ВТЭ у пациентов при активном раке рекомендует применение НМГ или ривароксабана [153].

В 2016 г., принимая во внимание накопленную доказательную базу, изменилась позиция НОАК для лечения ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями и в Руководстве по антитромботической терапии Американской коллегии торакальных врачей (CHEST/ACCP): хотя в течение первых 3 мес НМГ предпочтительнее, чем АВК или НОАК, пациентам, которые не применяют НМГ, в равной степени рекомендовано назначение НОАК либо АВК [83].

Таким образом, препаратами первой линии для лечения ВТЭ у пациентов при наличии злокачественной опухоли являются НМГ. Ривароксабан может рассматриваться как опция для лечения, если вместо длительного применения НМГ пациенту назначают короткий курс НМГ с переходом на АВК, а также у пациентов, отказывающихся от инъекций, и при возникновении гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Решение может зависеть и от предпочтений пациента.

Ривароксабан не следует назначать пациентам при наличии опухолей, ассоциирующихся с высоким риском возникновения кровотечения.

ЛЕЧЕНИЕ ТГВ И ТЕЛА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ МОЗГОВОМ ИНСУЛЬТЕ

ТГВ и ТЭЛА являются частыми осложнениями у пациентов при мозговом инсульте [154, 155]. Высокий риск возникновения этих осложнений отмечен в первые 7 — 14 сут от начала инсульта, в последующем он постепенно снижается. На основании только клинических данных ТГВ выявляют у 5% пациентов, госпитализированных по поводу ишемического инсульта [156]. По данным инструментальных методов исследования, частота выявления ТГВ значительно больше, от 20% — при проведении дуплексного исследования до 73% — при сканировании меченым фибриногеном. ТЭЛА только по клиническим данным диагностируют у 1 — 2% пациентов при инсульте, в исследованиях со скринингом для выявления ТЭЛА — намного (до 10%) чаще [157].

Подходы к назначению антикоагулянтов для лечения ТЭЛА или ТГВ у пациентов, перенесших ишемический инсульт, аналогичны общим подходам, за исключением острого периода инсульта.

СРОКИ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ТГВ И ТЕЛА БОЛЬНЫМ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Специально применение НОАК для лечения ВТЭ у пациентов при инсульте не изучено, поэтому рекомен-

дации могут быть основаны на аналогии со стандартной терапией, с учетом быстрого достижения антикоагулянтного эффекта НОАК, и рекомендациях для паци-

Большинству пациентов антикоагулянтную терапию можно назначать уже в первые 14 сут после возникновения ишемического инсульта при условии исключения его геморрагической природы.

ентов при фибрилляции предсердий [158].

При высоком риске возникновения геморрагических осложнений (большие размеры инфаркта мозга, наивысшая в период наблюдения оценка по шкале тяжести инсульта NIHSS — более 16 баллов, признаки геморрагической трансформации на первых томограммах, неконтролируемая гипертензия и др.) проведение антикоагулянтной терапии целесообразно отложить на 14 сут и более от начала ишемического инсульта.

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ВТЭ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

В соответствии с рекомендациями Европейской инсультной организации (ESO, 2016) [159], предотвратить возникновение ВТЭ у больных при ишемическом инсульте позволяет выполнение таких рекомендаций.

1. Профилактическую коагуляцию с использованием НФГ (по 5000 ЕД 2 — 3 раза в сутки) или НМГ либо гепариноида следует применять у подвижных пациентов при ишемическом инсульте, у которых эффективность снижения риска возникновения ВТЭ значительно превышает угрозу возникновения интракраниального и экстракраниального кровотечения вследствие их применения (умеренный уровень доказательности).

2. Если принято решение о проведении профилактической антикоагуляции, вместо НФГ следует назначать НМГ или гепариноид из-за большего снижения риска возникновения ТГВ, уменьшения затрат на персонал и большую комфортность для пациентов в связи с введением 1 раз в сутки по сравнению с несколькими инъекциями в сутки. Однако эти преимущества следует соотносить с большим риском возникновения экстракраниального кровотечения, более высокой стоимостью препарата и риском нарушения функций почек у пациентов пожилого возраста (умеренный уровень доказательности).

3. Проведение перемежающейся пневматической компрессии показано подвижным пациентам при ишемическом инсульте. Ее нельзя использовать у пациентов при наличии открытых ран нижних конечностей, с осторожностью использовать при наличии ТГВ, сердечной недостаточности, тяжелых заболеваний периферических сосудов или нарушении сознания (умеренный уровень доказательности).

4. Компрессионные чулки нельзя использовать у больных при ишемическом инсульте (умеренный уровень доказательности).

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ ПРИ ГЕМОМРАГИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Вопрос о проведении антикоагулянтной терапии у

пациентов при внутримозговом кровоизлиянии (ВЧК) всегда решают индивидуально [158, 160].

Антикоагулянтная терапия связана с повышенным риском возникновения повторного ВЧК при наличии следующих факторов:

- пожилой возраст
- стойкая неконтролируемая гипертензия
- лобарная локализация кровоизлияния
- большой объем поражения белого вещества головного мозга
- множественные микрокровоотечения (более 30), выявленные по данным нейровизуализации
- хронический алкоголизм
- необходимость применения двойной антитромбоцитарной терапии
- амилоидная ангиопатия (необходимо предполагать наличие амилоидной ангиопатии у пациентов, если ВЧК наблюдали у родственников в возрасте моложе 60 лет и/или при ранней деменции)
- локализация кровотечения в коре большого мозга.

Необходимо иметь в виду, что сведения о спонтанном ВЧК в анамнезе являются противопоказанием к проведению антикоагулянтной терапии.

РИСК ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КОНТРАЦЕПТИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Повышение уровня эстрогена сопровождается увеличением риска возникновения ВТЭ. Гиперэстрогемия может возникать по разным причинам, в частности, при эндокринных заболеваниях, опухолях яичника, применении гормональных препаратов с терапевтической или контрацептивной целью [161 — 163]. Однако гиперэстрогемия сама по себе не является причиной тромбоза, а лишь повышает риск его возникновения при наличии других провоцирующих факторов (например, тромбофилии, заболеваний сосудов и др.) [164 — 167]. Так, у женщин, которые применяют комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) на фоне варикозного изменения вен нижних конечностей, риск возникновения ТГВ выше, чем у пациенток без таких изменений.

Риск возникновения ВТЭ при применении КГК в целом невысок и намного ниже такового при беременности или в раннем послеродовом периоде [161, 162]. По оценкам специалистов, риск возникновения ВТЭ у женщин, применяющих КГК, составляет 7 — 10 на 10 000 женщин—лет, у небеременных женщин, не применяющих КГК — 2 — 4 на 10 000 женщин—лет. Однако при беременности этот показатель существенно выше 20 — 30 на 10 000 женщин—лет и увеличивается до 40 — 65 на 10 000 женщин—лет в раннем послеродовом периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed). Chest. 2008 Jun;133(6 Suppl):S160—198. doi: 10.1378/chest.08—0670.
2. Ansell J. New anticoagulants and their potential impact on the treatment of thromboembolic disease. Curr Hematol Rep. 2004

де (первые 2 нед). В период от 2 сут перед и 1 сут после родов риск возникновения ВТЭ составляет 300 — 400 на 10 000 женщин—лет. Кроме того, у пациенток при эндокринных нарушениях, в частности, синдроме поликистозных яичников, риск возникновения ВТЭ на 60% выше, чем в целом в популяции [168]. При назначении КГК таким пациенткам ВТЭ может быть ошибочно расценен как осложнение, связанное с применением КГК.

В соответствии с медицинскими критериями прием-

При назначении КГК необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний, которые могут значительно влиять на повышение риска возникновения ВТЭ.

Рекомендации по скринингу факторов риска тромбоза должны быть основаны на критериях приемлемости методов контрацепции ВОЗ [169].

лемости использования методов контрацепции факультета планирования семьи и охраны репродуктивного здоровья Великобритании, КГК не рекомендуют назначать женщинам при ожирении 2 степени и более [170]. В то же время, модификация образа жизни (диета, адекватная физическая нагрузка, отказ от курения) имеет очень важное значение: КГК можно применять после нормализации массы тела. Применение КГК противопоказано при осложненном сахарном диабете.

Наличие ВТЭ в семейном анамнезе может послужить предупреждением о повышенном риске таких осложнений. Тем не менее, наличие ТЭЛА в семейном анамнезе само по себе не может быть достоверным прогностическим фактором риска возникновения ТГВ вен или ТЭЛА. Более того, даже при наследственных формах тромбофилии не у каждой пациентки возникает ВТЭ [171, 172].

Проведение стандартного скрининга различных типов тромбофилии при назначении КГК не является обоснованным, учитывая низкую частоту возникновения тромбофилии и высокую стоимость скрининга [171]. При этом необходимо учитывать, что у женщин, которые применяют КГК на фоне тромбофилии, риск возникновения тромбоза в 2 — 20 раз выше, чем у женщин, не использующих КГК [172 — 174]. Поэтому до назначения КГК следует тщательно собрать персональный и семейный анамнез и провести осмотр пациентки. Необходимо убедиться в том, что у нее не было идиопатического тромбоза в анамнезе, исключить наличие других немодифицируемых факторов риска и осуществить модификацию факторов риска, на которые можно повлиять [175].

При появлении признаков тромботических осложнений на фоне применения КГК следует отменить препарат, в дальнейшем рассмотреть возможность применения гестаген—содержащей контрацепции.

Sep;3(5):357—62.

3. Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin—induced thrombocytopenia. Circulation. 2005 May 24;111(20):2671—83. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.518563.
4. Haas S. New oral Xa and IIa inhibitors: updates on clinical trial results. J Thromb Thrombolysis. 2008 Feb;25(1):52—60.

- doi: 10.1007/s11239-007-0108-7.
5. Eikelboom JW, Weitz JI. New anticoagulants. *Circulation*. 2010 Apr 6;121(13):1523-32. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853119.
 6. Rubboli A, Becattini C, Verheugt FW. Incidence, clinical impact and risk of bleeding during oral anticoagulation therapy. *World J Cardiol*. 2011 Nov 26;3(11):351-8. doi: 10.4330/wjc.v3.i11.351.
 7. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *J Intern Med*. 2014 Jan;275(1):1-11. doi: 10.1111/joim.12138.
 8. Casciano JP, Dotiwala ZJ, Martin BC, Kwong WJ. The costs of warfarin under use and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a commercial insurer perspective. *J Manag Care Pharm*. 2013 May;19(4):302-16. doi: 10.18553/jmcp.2013.19.4.302.
 9. Piazza G, Karipineni N, Goldberg HS, Jenkins KL, et al. Underutilization of Anticoagulation for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 24;67(20):2444-6. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.515.
 10. Haas S, Ten Cate H, Accetta G, et al. Quality of Vitamin K antagonist control and 1-year outcomes in patients with atrial fibrillation: A Global Perspective from the GARFIELD-AF Registry. *PLoS One*. 2016 Oct 28;11(10):e0164076. doi: 10.1371/journal.pone.0164076.
 11. MacFarlane RG. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biochemical amplifier. *Nature*. 1964 May 2;202:498-9.2
 12. Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science*. 1964 Sep 18;145(3638):1310-2.
 13. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*. 1991 Oct 29;30(43):10363-70.
 14. Osterud B, Rapaport SI. Activation of factor IX by the reaction product of tissue factor and factor VII: additional pathway for initiating blood coagulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1977 Dec;74(12):5260-4.
 15. Gailani D, Broze GJ. Factor XI activation in a revised model of blood coagulation. *Science*. 1991 Aug 23;253(5022):909-12.
 16. Mann KG, Jenny RJ, Krishnaswamy S. Cofactor proteins in the assembly and expression of blood clotting enzyme complexes. *Annu Rev Biochem*. 1988;57:915-56. doi: 10.1146/annurev.bi.57.070188.004411.
 17. Nesheim ME, Pittman DD, Wang JH, et al. The binding of 35S-labeled recombinant factor VIII to activated and unactivated human platelets. *J Biol Chem*. 1988 Nov 5;263(31):16467-70.
 18. Krishnaswamy S, Field KA, Edgington TS, et al. Role of the membrane surface in the activation of human coagulation factor X. *J Biol Chem*. 1992 Dec 25;267(36):26110-20.
 19. Nesheim ME, Taswell JB, Mann KG. The contribution of bovine factor V and factor Va to the activity of prothrombinase. *J Biol Chem*. 1979 Nov 10;254(21):10952-62.
 20. Mann KG, Brummel K, Butenas S. What is all that thrombin for? *J Thromb Haemost*. 2003 Jul;1(7):1504-14.
 21. Schmidt A. Zur Blutlehre. Leipzig: F.C.W. Vogel, 1892 — 270 Seiten.
 22. Blomback B, Hessel B, Hogg D, Therkildsen L. A two-step fibrinogen-fibrin transition in blood coagulation. *Nature*. 1978 Oct 12;275(5680):501-5.
 23. Rosenberg RD, Damus PS. The purification and mechanism of action of human antithrombin-heparin cofactor. *J Biol Chem*. 1973 Sep 25;248(18):6490-505.
 24. Bjork I, Lindahl U. Mechanism of the anticoagulant action of heparin. *Mol Cell Biochem*. 1982 Oct 29;48(3):161-82.
 25. Danielsson A, Raub E, Lindahl U, Bjork I. Role of ternary complexes, in which heparin binds both antithrombin and proteinase, in the acceleration of the reactions between antithrombin and thrombin or factor Xa. *J Biol Chem*. 1986 Nov 25;261(33):15467-73.
 26. Olson ST. Transient kinetics of heparin-catalyzed protease inactivation by antithrombin III. Linkage of protease-inhibitor heparin interactions in the reaction with thrombin. *J Biol Chem*. 1988 Feb 5;263(4):1698-708.
 27. Weitz JI, Hudoba M, Massel D, Maraganore J, et al. Clot-bound thrombin is protected from inhibition by heparin-antithrombin III but is susceptible to inactivation by antithrombin III-independent inhibitors. *J Clin Invest*. 1990 Aug;86(2):385-91. doi: 10.1172/JCI114723.
 28. Thiagarajan P. New targets for antithrombotic drugs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2002;2(4):227-35.
 29. Leadley RJ Jr. Coagulation factor Xa inhibition: biological background and rationale. *Curr Top Med Chem*. 2001 Jun;1(2):151-9.
 30. Gosselin RC, King JH, Janatpur KA, et al. Effects of pentasaccharide (fondaparinux) and direct thrombin inhibitors on coagulation testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Oct;128(10):1142-5.
 31. Ansell J. Factor Xa or thrombin: is factor Xa a better target? *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5 suppl 1:60-4. doi: 10.1043/1543-2165(2004)128-1142.
 32. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V; American Heart Association. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001 Jun 19;103(24):2994-3018. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02473.x.
 33. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP. *Chest*. 2004 Sep;126(3 suppl):S188-203. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.188S.
 34. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin: implications for clinical practice. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(12):1043-57. doi: 10.2165/00003088-200342120-00003.
 35. Howard AW, Arron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty. A meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemost*. 1998 May;79(5):902-6.
 36. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med*. 2002 Sep 9;162(16):1833-40.
 37. Matthiasson SE, Lindblad B, Stjernquist U, Bergqvist D. The haemorrhagic effect of low molecular weight heparins, dermatan sulphate and hirudin. *Haemostasis*. 1995 Sep-Oct;25(5):203-11.
 38. Weitz JI. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thromb Res*. 2011 Jan;127 Suppl 2:S5-S12. doi: 10.1016/S0049-3848(10)70147-X.
 39. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *New Engl J Med*. 1991 Jun 27;324(26):1865-75. doi: 10.1056/NEJM199106273242606.
 40. Bates SM, Weitz JI. New anticoagulants: beyond heparin, low-molecular-weight heparin and warfarin. *Br J Pharmacol*. 2005 Apr;144(8):1017-28. doi: 10.1038/sj.bjp.0706153.
 41. Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2009 Aug;86(2):139-46. doi: 10.1038/clpt.2009.98.
 42. Hellemans J, Vorlat M, Verstraete M. Survival time of prothrombin and factors vii, ix and x after completely synthesis blocking doses of coumarin derivatives. *Br J Haematol*. 1963 Oct;9:506-12.
 43. Xi M, Beguin S, Hemker HC. The relative importance of the factors II, VII, IX and X for the prothrombinase activity in plasma of orally anticoagulated patients. *Thromb Haemost*. 1989 Sep 29;62(2):788-91.
 44. Weiss P, Soff GA, Halkin H, Seligsohn U. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during the initiation of warfarin therapy. *Thromb Res*. 1987 Mar 15;45(6):783-90.
 45. Stirling Y. Warfarin-induced changes in procoagulant and anticoagulant proteins. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1995 Jul;6(5):361-73.
 46. Angelo M, Stockner I, Wiedermann CJ. Bleeding risk and perioperative management of patients anticoagulated with vitamin K antagonists. *Wien Med Wochenschr*. 2008;158(21-22):615-20. doi: 10.1007/s10354-008-0610-3.
 47. Rehman HU. Paradoxical increased risk of thrombosis after initiation of Vitamin K antagonists in thromboembolic disease. *J Clin Case Rep*. 2013;3:e121. doi:10.4172/2165-7920.1000e121.
 48. Agnelli G. Clinical potential of oral direct thrombin inhibitors in the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Drugs*. 2004;64 Suppl 1:47-52.
 49. European Medicines Agency (EMA). http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000944/human_med_001155.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Xarelto: Authorisation details (доступ — 6 июня 2016).
 50. European Medicines Agency (EMA). <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medi>

- cines/000829/human_med_000981.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Pradaxa: Authorisation details (доступ — 6 июня 2016).
51. Roehrig S, Straub A, Pohlmann J, et al. Discovery of the novel antithrombotic agent 5-chloro-N-((5S)-2-oxo-3-[4-(3-oxomorpholin-4-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-5-yl)methylthiophene-2-carboxamide (BAY 59-7939): an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Med Chem.* 2005 Sep 22;48(19):5900-8. doi: 10.1021/jm050101d.
 52. Kubitzka D, Becka M, Voith B, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Oct;78(4):412-21. doi: 10.1016/j.clpt.2005.06.011.
 53. Depasse F, Busson J, Mnich J, et al. Effect of BAY 59-7939 — a novel, oral, direct factor Xa inhibitor — on clot-bound factor Xa activity in vitro. *J Thromb Haemost.* 2005; 3 (Suppl 1): Abstract P1104.
 54. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, et al. Rivaroxaban: a new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010 Mar;30(3):376-81. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.202978.
 55. Gerotziafas GT, Elalamy I, Depasse F, et al. In vitro inhibition of thrombin generation, after tissue factor pathway activation, by the oral, direct factor Xa inhibitor rivaroxaban. *J Thromb Haemost.* 2007 Apr;5(4):886-8. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02429.x.
 56. Kubitzka D, Becka M, Wensing G, et al. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct factor Xa inhibitor—after multiple dosing in healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Dec;61(12):873-80. doi: 10.1007/s00228-005-0043-5.
 57. Kubitzka D, Becka M, Zuehlsdorf M, Mueck W. Effect of food, an antacid, and the H2 antagonist ranitidine on the absorption of BAY 59-7939 (rivaroxaban), an oral, direct factor Xa inhibitor, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 2006 May;46(5):549-58.
 58. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 Jun;27(6):1238-47.
 59. Weinz C, Schwarz T, Kubitzka D, et al. Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metab Dispos.* 2009 May;37(5):1056-64. doi: 10.1124/dmd.108.025569.
 60. Haas S. Rivaroxaban — an oral, direct factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol.* 2009 May;82(5):339-49. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01230.x.
 61. Kubitzka D, Becka M, Schwerts S, Voith B. Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between rivaroxaban and enoxaparin in healthy male subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2013 Jul;2(3):270-7. doi: 10.1002/cpdd.26.
 62. Perzborn E, Strassburger J, Wilmen A, et al. In vitro and in vivo studies of the novel antithrombotic agent BAY 59-7939—an oral, direct factor Xa inhibitor. *J Thromb Haemost.* 2005 Mar;3(3):514-21. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01166.x.
 63. Eriksson BI, Borris LC, Friedman RJ, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *New Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2765-75. doi: 10.1056/NEJMoA0800374.
 64. Kakkar AK, Brenner B, Dahl OE, et al. Extended duration rivaroxaban versus short-term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Jul 5;372(9632):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60880-6.
 65. Lassen MR, Ageno W, Borris LC, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *New Engl J Med.* 2008 Jun 26;358(26):2776-86. doi: 10.1056/NEJMoA076016.
 66. Turpie AG, Lassen MR, Davidson BL, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty (RECORD4): a randomised trial. *Lancet.* 2009 May 16;373(9676):1673-80. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60734-0.
 67. Венозний тромбоемболізм: діагностика, лікування, профілактика. Міждисциплінарні клінічні рекомендації. Київ; 2011. 110 с.
 68. Falck—Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence—Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e278S—325S. doi: 10.1378/chest.11-2404.
 69. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al. American College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel. Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence—Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):S7—47. doi: 10.1378/chest.1412S3.
 70. National Clinical Guideline Centre. Venous thromboembolism: reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital. Methods evidence and guidance. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg92/evidence/cg92-venous-thromboembolism-reducing-the-risk-full-guideline3> (доступ — 6 июня 2016).
 71. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement in adults. NICE technology appraisal guidance 170. www.nice.org.uk/guidance/ta170 (доступ — 6 июня 2016).
 72. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Thrombosis Guidelines Prevention and management of venous thromboembolism. A national clinical guideline. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign122.pdf> (доступ — 6 июня 2016).
 73. Forster R, Stewart M. Anticoagulants (extended duration) for prevention of venous thromboembolism following total hip or knee replacement or hip fracture repair. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 30;3:CD004179. doi: 10.1002/14651858.CD004179.pub2.
 74. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2015.
 75. Quintiles IMS databases, MIDAS, Database: Monthly Sales October 2016.
 76. Munoa L, Gonzalez AB, Diaz de Rada P, et al. Rivaroxaban is as efficient and safe as bemiparin as thromboprophylaxis in knee arthroscopy. *Musculoskelet Surg.* 2014 Jun;98(1):21-5. doi: 10.1007/s12306-013-0287-7.
 77. Nemeth B, van Adrichem RA, Cannegieter SC. The ERIKA trial: still limited evidence on the efficacy of thromboprophylaxis after knee arthroscopy. *Thromb Haemost.* 2016 Oct 28;116(5):1001.
 78. Camporese G, Bernardi E, Noventa F, et al. Efficacy of Rivaroxaban for thromboprophylaxis after Knee Arthroscopy (ERIKa). A phase II, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised study. *Thromb Haemost.* 2016 Aug 1;116(2):349-55. doi: 10.1160/TH16-02-0118.
 79. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *New Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499-510. doi: 10.1056/NEJMoA1007903.
 80. EINSTEIN—PE Investigators, Buller HR, Prins MH, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.
 81. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN—DVT and PE randomized studies. *Thromb J.* 2013 Sep 20;11(1):21. doi: 10.1186/1477-9560-11-21.
 82. Beyer—Westendorf J, Camm AJ, Coleman CI, Tamayo S. Rivaroxaban real-world evidence: Validating safety and effectiveness in clinical practice. *Thromb Haemost.* 2016 Sep 28;116(Suppl. 2):S13-23. doi: 10.1160/TH16-06-0485.
 83. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, et al. Safety and effectiveness of oral rivaroxaban versus standard anticoagulation for the treatment of symptomatic deep-vein thrombosis (XALIA): an international, prospective, non-interventional study. *Lancet Haematol.* 2016 Jan;3(1):e12-21. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00257-4.
 84. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016 Feb;149(2):315-52. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
 85. Wells PS, Prins MH, Levitan B, et al. Long-term anticoagulation with rivaroxaban for preventing recurrent VTE: A benefit-risk analysis of EINSTEIN—Extension. *Chest.* 2016 Nov;150(5):1059-68. doi: 10.1016/j.chest.2016.05.023.
 86. Wu C, Alotaibi GS, Alsaleh K, Sean McMurtry M. Case fatality of bleeding and recurrent venous thromboembolism during, initial

- therapy with direct oral anticoagulants: a systematic review. *Thromb Res.* 2014 Sep;134(3):627–32. doi: 10.1016/j.thromres.2014.07.001.
87. Becattini C, Franco L, Beyer—Westendorf J, et al. Major bleeding with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants in real—life. *Int J Cardiol.* 2017 Jan 15;227:261–266. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.117.
 88. Werth S, Breslin T, NiAinle F, Beyer—Westendorf J. Bleeding risk, management and outcome in patients receiving Non—VKA oral anticoagulants (NOACs). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2015 Aug;15(4):235–42. doi: 10.1007/s40256—015—0123—6.
 89. van Es J, Douma RA, Kamphuisen PW, et al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *J Thromb Haemost.* 2013 Apr;11(4):679–85. doi: 10.1111/jth.12150.
 90. Prandoni P, Prins MH, Cohen AT, et al. Use of prestudy heparin did not influence the efficacy and safety of rivaroxaban in patients treated for symptomatic venous thromboembolism in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE studies. *Acad Emerg Med.* 2015 Feb;22(2):142–9. doi: 10.1111/acem.12585.
 91. Beyer—Westendorf J, Lensing AW, Arya R, et al. Choosing wisely: The impact of patient selection on efficacy and safety outcomes in the EINSTEIN—DVT/PE and AMPLIFY trials. *Thromb Res.* 2017 Jan;149:29–37. doi: 10.1016/j.thromres.2016.11.014.
 92. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor—based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010 Feb;137(2):263–72. doi: 10.1378/chest.09—1584.
 93. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *Br Med J.* 2011 Jan 31;342:d124. doi: 10.1136/bmj.d124.
 94. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): NICE clinical pathway. Deep vein thrombosis likely based on two—level Wells score. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/venous—thromboembolism#path=view%3A/pathways/venous—thromboembolism/deep—vein—thrombosis—likely—based—on—two—level—wells—score.xml&content=view—index> (доступ — 5 июня 2016).
 95. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Evaluation of D—dimer in the diagnosis of suspected deep—vein thrombosis. *New Engl J Med.* 2003 Sep 25;349(13):1227–35. doi: 10.1056/NEJMoa023153.
 96. Wells P, Anderson D. The diagnosis and treatment of venous thromboembolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:457–63. doi: 10.1182/asheducation—2013.1.457.
 97. Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, et al. Validation of risk assessment models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Am J Med.* 2016 Sep;129(9):1001.e9—1001.e18. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.031.
 98. Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL, et al. *JAMA.* 2005 Feb 9;293(6):681–9. doi: 10.1001/jama.293.6.681.
 99. van Gogh Investigators, Buller HR, Cohen AT, et al. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *New Engl J Med.* 2007 Sep 13;357(11):1094–104. doi: 10.1056/NEJMoa064247.
 100. Limone BL, Hernandez AV, Michalak D, et al. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta—analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2013 Oct;132(4):420–6. doi: 10.1016/j.thromres.2013.08.003.
 101. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence—Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S–94S. doi: 10.1378/chest.11—2301.
 102. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Technology Appraisal Guidance [TA261]. www.nice.org.uk/guidance/ta261 (доступ — 6 июня 2016).
 103. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012 May 12;379(9828):1835–46. doi: 10.1016/S0140—6736(11)61904—1.
 104. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014 Nov 14;35(43):3033–69, 3069a–3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
 105. Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al. Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population—based cohort study. *Arch Intern Med.* 2000 Mar 27;160(6):761–8.
 106. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *New Engl J Med.* 1999 Mar 25;340(12):901–7. doi: 10.1056/NEJM199903253401201.
 107. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, et al. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: The PADIS—PE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Jul 7;314(1):31–40. doi: 10.1001/jama.2015.7046.
 108. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003 Aug 16;362(9383):523–6. doi: 10.1016/S0140—6736(03)14111—6.
 109. Beyer—Westendorf J, Forster K, Pannach S, et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood.* 2014 Aug 7;124(6):955–62. doi: 10.1182/blood—2014—03—563577.
 110. Bauersachs RM, Lensing AW, Prins MH, et al. Rivaroxaban versus enoxaparin/vitamin K antagonist therapy in patients with venous thromboembolism and renal impairment. *Thromb J.* 2014 Nov 24;12:25. doi: 10.1186/1477—9560—12—25.
 111. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *New Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
 112. Pathak R, Pandit A, Karmacharya P, et al. Meta—analysis on risk of bleeding with apixaban in patients with renal impairment. *Am J Cardiol.* 2015 Feb 1;115(3):323–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.042.
 113. Stevens SM, Woller SC, Bauer KA, et al. Guidance for the evaluation and treatment of hereditary and acquired thrombophilia. *J Thromb Thrombolysis.* 2016 Jan;41(1):154–64. doi: 10.1007/s11239—015—1316—1.
 114. Dutt T, Toh CH. The Yin—Yang of thrombin and activated protein C. *Br J Haematol.* 2008 Mar;140(5):505–15. doi: 10.1111/j.1365—2141.2007.06977.x.
 115. Esmon CT, Owen WG. Identification of an endothelial cell cofactor for thrombin—catalyzed activation of protein C. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1981 Apr;78(4):2249–52.
 116. Griffin JH. Blood coagulation. The thrombin paradox. *Nature.* 1995 Nov 23;378(6555):337–8. doi: 10.1038/378337a0.
 117. Brosstad F. Thrombin—mediated anticoagulation. The protein C/protein S/thrombomodulin system. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1993 Nov 20;113(28):3450–2.
 118. Esmon CT. The roles of protein C and thrombomodulin in the regulation of blood coagulation. *J Biol Chem.* 1989 Mar 25;264(9):4743–6.
 119. Bjork I, Olson ST. Antithrombin. A Bloody Important Serpin. *Adv Exp Med Biol.* 1997;425:17–33.
 120. Salomon O, Steinberg DM, Zivelin A, et al. Single and combined prothrombotic factors in patients with idiopathic venous thromboembolism: prevalence and risk assessment. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Mar;19(3):511–8.
 121. Weingarz L, Schwonberg J, Schindewolf M, et al. Prevalence of thrombophilia according to age at the first manifestation of venous thromboembolism: results from the MAISTHRO registry. *Br J Haematol.* 2013 Dec;163(5):655–65. doi: 10.1111/bjh.12575.
 122. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genet Med.* 2011 Jan;13(1):1–16. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181faa0f2.
 123. Yusuf M, Gupta A, Kumar A, Afreen S. Mechanism and pathophysiology of activated protein C—related factor V Leiden in

- venous thrombosis. *Asian J Transfus Sci.* 2012 Jan;6(1):47–8. doi: 10.4103/0973–6247.95053.
124. van Mens TE, Levi M, Middeldorp S. Evolution of Factor V Leiden. *Thromb Haemost.* 2013 Jul;110(1):23–30. doi: 10.1160/TH13–02–0115.
 125. Van Boven HH, Lane DA. Antithrombin and its inherited deficiency states. *Seminars Hematol.* 1997 Jul;34(3):188–204.
 126. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): NICE guidelines CG144. 2012. Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing. www.nice.org.uk/guidance/cg144 (доступ — 5 июня 2016).
 127. Heit JA. Thrombophilia: common questions on laboratory assessment and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2007:127–35. doi: 10.1182/asheducation–2007.1.127.
 128. Bereczky Z, Gindele R, Speker M, Kallai J. Deficiencies of the natural anticoagulants — novel clinical laboratory aspects of thrombophilia testing. *EJIFCC.* 2016 Apr 20;27(2):130–46.
 129. Makris M. Thrombophilia: grading the risk. *Blood.* 2009 May 21;113(21):5038–9. doi: 10.1182/blood–2009–02–203281.
 130. Lijfering WM, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis: results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. *Blood.* 2009 May 21;113(21):5314–22. doi: 10.1182/blood–2008–10–184879.
 131. Cook RM, Rondina MT, Horton DJ. Rivaroxaban for the long-term treatment of spontaneous ovarian vein thrombosis caused by factor v leiden homozygosity. *Ann Pharmacother.* 2014 Aug;48(8):1055–60. doi: 10.1177/1060028014533304.
 132. Franchini M. The utility of thrombophilia testing. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Apr;52(4):495–7. doi: 10.1515/cclm–2013–0559.
 133. Kovacs MJ, Kovacs J, Anderson J, et al. Protein C and protein S levels can be accurately determined within 24 hours of diagnosis of acute venous thromboembolism. *Clin Lab Haematol.* 2006 Feb;28(1):9–13. doi: 10.1111/j.1365–2257.2006.00746.x.
 134. Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2013 Jun;161(6):764–77. doi: 10.1111/bjh.12314.
 135. Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008 Apr 1;117(13):1711–6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232.
 136. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* 1999 Sep;78(5):285–91.
 137. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *New Engl J Med.* 2000 Dec 21;343(25):1846–50. doi: 10.1056/NEJM200012213432504.
 138. Monreal M, Falga C, Valdes M, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2006 Sep;4(9):1950–6. doi: 10.1111/j.1538–7836.2006.02082.x.
 139. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New Engl J Med.* 2003 Jul 10;349(2):146–53. doi: 10.1056/NEJMoa025313.
 140. Keeling D, Baglin T, Tait C, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin — (4th ed). *Br J Haematol.* 2011 Aug;154(3):311–24. doi: 10.1111/j.1365–2141.2011.08753.x.
 141. Mandala M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2011 Sep;22 Suppl 6:vi85–92. doi: 10.1093/annonc/mdr392.
 142. Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update 2014. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):654–6. doi: 10.1200/JCO.2014.59.7351.
 143. Khorana AA, McCrae K, Milentijevic D, et al. Current practice patterns and patient persistence on anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. 58th ASH Annual Meeting and Exposition; San Diego, CA; Dec 3–6, 2015. 626. *Blood* 2015;126:626. www.bloodjournal.org/content/126/23/626 (доступ — 6 июня 2016).
 144. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International Clinical Practice Guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2016 Oct;17(10):e452–e466. doi: 10.1016/S1470–2045(16)30369–2.
 145. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN–DVT and EINSTEIN–PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2014 Oct;1(1):e37–46. doi: 10.1016/S2352–3026(14)70018–3.
 146. Bott–Kitslaar DM, Saadiq RA, McBane RD, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with venous thromboembolism and active malignancy: a single-center registry *Am J Med.* 2016 Jun;129(6):615–9. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.12.025.
 147. Mcbane RD, Simmons B, Saadiq R, Loprinzi C. Rivaroxaban compared to low molecular weight heparin in treatment of malignancy associated venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):2257. doi: 10.1016/S0735–1097(16)32258–6.
 148. Mantha S, Miao Y, Sarasohn D, et al. Safe and Effective use of rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolic disease: A quality improvement initiative. *Blood* 2015;126(23):431. www.bloodjournal.org/content/126/23/431. (доступ — 6 июня 2016).
 149. Streiff MB. Recurrent VTE in cancer patients treated with anticoagulation. *J Clin Oncol* 2016; ASCO Annual Meeting (June 3–7, 2016); 34(15 Suppl): 10024.
 150. Chaudhury A, Balakrishnan A, Thai C, et al. Evaluation of Rivaroxaban and Dalteparin in Cancer Associated Thrombosis. *Blood.* 2015;126(23):432. <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/432> (доступ — 6 июня 2016).
 151. Cambareri C, Yao X, Merl M, et al. The use of oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2015;126(23):4728. www.bloodjournal.org/content/126/23/4728 (доступ — 6 июня 2016).
 152. Win KZ, Wilson N, Stenehjem DD, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban in treatment of venous thromboembolism in cancer patients. 2015 ASH Annual Meeting, Abstract 2319. Presented December 4, 2015.
 153. Greene MT, Spyropoulos AC, Chopra V, et al. Validation of risk assessment models of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Am J Med.* 2016 Sep;129(9):1001.e9–1001.e18. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.03.031.
 154. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): NICE Guidance. Venous thromboembolism in adults: diagnosis and management. Quality standard [QS29] Last updated: April 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs29> (доступ — 6 июня 2016).
 155. Kelly J, Rudd A, Lewis R, Hunt BJ. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke.* 2001 Jan;32(1):262–7.
 156. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004 Oct;35(10):2320–5. doi: 10.1161/01.STR.0000140741.13279.4f.
 157. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19 435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet.* 1997 May 31;349(9065):1569–81.
 158. Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost.* 2005 Jun;3(6):1187–94. doi: 10.1111/j.1538–7836.2005.01443.x.
 159. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015 Oct;17(10):1467–507. doi: 10.1093/europace/euv309.

160. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, et al. European Stroke Organisation (ESO) Guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2016;1(1):6—19. doi: 10.1177/2396987316628384.
161. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):2032—60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069.
162. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Lokkegaard E. Venous thrombosis in users of non—oral hormonal contraception: follow—up study, Denmark 2001—10. *BMJ*. 2012 May 10;344:e2990. doi: 10.1136/bmj.e2990.
163. Bateson D, Butcher BE, Donovan C, et al. Risk of venous thromboembolism in women taking the combined oral contraceptive: A systematic review and meta—analysis. *Aust Fam Physician*. 2016 Jan—Feb;45(1):59—64.
164. Tarasova MA. Peroralnye i parenteralnye estrogen—gestagenyе kontratseptivy: osobennosti tromboticheskikh riskov. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* 2013;(23):1148—52.
165. Aznar J, Mira Y, Vaya A, et al. Factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in young adults with cryptogenic ischemic stroke. *Thromb Haemost*. 2004 May;91(5):1031—4. doi: 10.1160/TH03—11—0690.
166. Bloemenkamp KW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP. Higher risk of venous thrombosis during early use of oral contraceptives in women with inherited clotting defects. *Arch Intern Med*. 2000 Jan 10;160(1):49—52.
167. Pezzini A, Grassi M, Iacoviello L, et al. Inherited thrombophilia and stratification of ischaemic stroke risk among users of oral contraceptives *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar;78 (3): 271—6. doi: 10.1136/jnnp.2006.101675.
168. Martinelli I, Battaglia C, Burgo I, et al. Oral contraceptive use, thrombophilia and their interaction in young women with ischaemic stroke. *Haematologica*. 2006 Jun;91(6):844—7.
169. Okoroh EM, Hooper WC, Atrash HK, et al. Is polycystic ovary syndrome another risk factor for venous thromboembolism? United States, 2003—2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):377.e1—8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.08.007.
170. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use, 5—th ed (2015). http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181468/1/9789241549158_eng.pdf?ua=1 (доступ — 6 июня 2016).
171. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare of the RCOG. UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use (UKMEC 2016). <https://www.fsrh.org/standards—and—guidance/documents/ukmec—2016/> (доступ — 6 июня 2016).
172. van Vlijmen EF, Brouwer JL, Veeger NJ, et al. Oral contraceptives and the absolute risk of venous thromboembolism in women with single or multiple thrombophilic defects: results from a retrospective family cohort study. *Arch Intern Med*. 2007 Feb 12;167(3):282—9. doi: 10.1001/archinte.167.3.282.
173. Gadelha T, Andre C, Juca AA, Nucci M. Prothrombin 20210A and oral contraceptive use as risk factors for cerebral venous thrombosis. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(1):49—52. doi: 10.1159/000081911.
174. Vaya A, Mira Y, Mateo J, et al. Prothrombin G20210A mutation and oral contraceptive use increase upper—extremity deep vein thrombotic risk. *Thromb Haemost*. 2003 Mar;89(3):452—7.
175. Legnani C, Palareti G, Guazzaloca G, et al. Venous thromboembolism in young women: role of thrombophilic mutations and oral contraceptive use. *Eur Heart J*. 2002 Jun;23(12):984—90. doi: 10.1053/euhj.2001.3082.

