

ОБЗОРЫ

© АГАПОВ А.Б., СУЧКОВ И.А., РЯБКОВ А.Н., 2016
УДК 616.147.3-005.6-085.273.52

ПРЯМЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗОМ ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А.Б. АГАПОВ, И.А. СУЧКОВ, А.Н. РЯБКОВ

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань

В текущей статье представлены основные прямые пероральные антикоагулянты, эффективность и безопасность которых подтверждена данными мировых и клинических и не интервенционных исследований у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей.

Ключевые слова: тромбоз глубоких вен, ривароксабан, дабигатранэтексилат, апиксабан, эдоксабан.

DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN PATIENTS WITH DEEP VEIN THROMBOSIS OF LOWER EXTREMITIES

A.B. AGAPOV, I.A. SUCHKOV, A.N. RYABKOV

Ryazan State Medical University, Ryazan

In the current article presents the main lines of oral anticoagulants, which confirmed the efficacy and safety data and clinical world and intervention studies in patients with thrombosis of the deep veins of the lower extremities.

Keywords: deep vein thrombosis, rivaroxaban, dabigatranetexilate, apixaban, edoksaban.

Основными задачами при лечении пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей является предотвращение фрагментации проксимальной части тромба и развития тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА) в стационаре, уменьшения частоты рецидивов заболевания в амбулаторном периоде, при низких рисках геморрагических осложнений на всём курсе антикоагулянтной терапии (АКТ) [1, 2].

В зависимости от локализации и причины возникновения тромбоза длительность лечения может составлять от 3

месяцев до пожизненного приёма антикоагулянта. Поэтому при продолжительном курсе АКТ важным является приверженность пациента к ежедневному приёму препарата. На это может повлиять режим, кратность дозирования и стоимость лекарственного средства [3, 4].

Исходя из указанных задач на сегодняшний день, оптимальный антикоагулянт должен отвечать следующим требованиям:

1. Эффективность, доказанная мировыми рандомизированными клиническими исследованиями;

2. Удобный режим дозирования: приём одной таблетки в день;

3. Способность быстрого перехода на другой антикоагулянт и наличие антидотов при кровотечении;

4. Отсутствие взаимодействия с пищей и другими препаратами;

5. Невысокая стоимость [5, 6].

Альтернативой прямым парентеральным и непрямым антикоагулянтам стало появление прямых таблетированных антикоагулянтов. К ним относятся ривароксабан, аписабан, эдоксабан, дабигатранэтексилат.

Ривароксабан стал применяться с 2008 г., сначала для профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО) после ортопедических операций, а затем в 2011г. был одобрен Евросоюзом для лечения пациентов с ТГВ нижних конечностей. В России даны показания появились 19 августа 2013 г. [7].

Механизм действия обусловлен ингибированием Ха фактора, что позволяет блокировать усиленное образование тромбина и его действие на внутренний и внешний каскады свёртывания крови. Схема приёма препарата по 15 мг 2 раза в день в течение 21 дня, с последующим переходом на 20 мг 1 раз в день обусловлена исследованием Agnelli G. и соавторов, при котором отмечено раннее достижение равновесной концентрации в крови и более выраженное обратное развитие тромба через 3 недели лечения [8].

Биодоступность препарата составляет 80-100%. В дозировке менее 15 мг не зависит от приёма пищи, а в более высокой дозе необходимо принимать во время еды. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 2-4 часа, период полувыведения 5-9 часов у молодых пациентов и 11-13 часов у пожилых. Выводится в неизменённом виде с мочой 33%, и метаболизируется в печени системой цитохрома 66%, из которых 33% экскретируется желчью и 33% с мочой [9].

Исследования эффективности и безопасности ривароксабана прошли в трёх больших клинических исследованиях EINSTEIN.

Результаты исследования EINSTEIN DVT, включавшего 3449 больных ТГВ показали, что антикоагулянт не уступает варфаринотерапии по частоте рецидива заболевания: 2,1% и 3,0% случаев соответственно, а также по частоте больших и клинически значимых кровотечений 8,1% и 8,1% случаев соответственно [10]. Следует отметить, что 83,8% пациентов получали хотя бы одну инъекцию низкомолекулярных гепаринов до рандомизации.

Второе исследование EINSTEIN – Pulmonary Embolism – оценивало приём ривароксабана у 4832 пациентов с ТЭЛА. В результате отмечено, что частота больших и клинически значимых кровотечений наблюдалась у 10,3% пациентов в группе ривароксабана и 11,4% пациентов на варфарине. Рецидив ВТЭО в группе ривароксабана составил 2,1% случаев, в группе варфаринотерапии 1,8% случаев [11].

Третье исследование EINSTEIN – Extension, провело анализ продлённой терапии ривароксабаном в сравнении с плацебо на 1196 пациентах выявило, что частота ретромбозов составила 1,3% случаев на ривароксабане и 7,1% случаев на фоне приёма плацебо. Большие кровотечения наблюдались у 0,7% пациентов в группе ривароксабана и ни у одного пациента группы плацебо [12].

Также наибольший интерес в настоящее время имеют промежуточные результаты исследования XALIA [13]. Проспективное наблюдательное исследование начато в 2012г. и на сегодняшний день получены результаты применения ривароксабана на 5142 больных. В отличие от наблюдений EINSTEIN исследование XALIA подразумевает назначение ривароксабана лечащим врачом в условиях реальной клинической практики без предварительного применения гепаринов. Следует отметить, что у пациентов с ТЭЛА, со сниженной функции почек, больным с онкологическим процессом предпочтение отдавалось терапии низкомолекулярным гепаринам с переводом на варфарин. В результате такого анализа была продемонстрирована не меньшая безопас-

ность по частоте больших кровотечений (0,8% случаев на ривароксабане против 2,1% случаев на варфарине), по частоте рецидива ВТЭО (1,4% случаев на ривароксабане против 2,3% случаев на варфарине) и тенденция к снижению летальности (0,4% случаев против 3,4% случаев).

Учитывая строгие критерии включения в исследования, наиболее актуальными являются не рандомизированные наблюдения применения антикоагулянтов.

Так, например, Кривошеков Е.П. и соавторы при оценке эффективности ривароксабана у 65 пациентов не выявили ни одного рецидива ТГВ и 10,8% случаев малых и значимых кровотечений [14].

По наблюдению Счастливцева И.В. и соавторов, частота геморрагических осложнений у больных, принимавших ривароксабан, составила 13,3%, на фоне варфаринотерапии 20%, а рецидив венозного тромбоза возник у 3,3% пациентов на фоне приёма варфарина. Авторы указывают, что сроки пребывания пациентов, принимающих ривароксабан меньше, чем при варфаринотерапии ($7,6 \pm 2,9$ дней против $10,2 \pm 3,4$ дней соответственно). Авторы также провели сравнение данных вариантов АКТ у пациентов с имплантированным каво-фильтром. По результатам работы рецидив заболевания не выявлен ни в одном случае, а частота геморрагических осложнений составила 20,0% случаев в группе пациентов на варфарине и 13,3% случаев в группе ривароксабана [15].

Хруслов М.В. исследовал качество АКТ у пожилых пациентов [16]. Автор отметил отсутствие рецидивов заболевания в группе ривароксабана и наличие 11,5% случаев рецидива ВТЭО у пациентов на варфарине. По частоте геморрагических осложнений ривароксабан является более безопасным, в сравнении с варфаринотерапией у пожилых пациентов (20,8% случаев, против 46,2% случаев соответственно). Возможно, это обусловлено минимальными лекарственными взаимодействиями ривароксабана и отсутствием соблюдения специальной диеты. Эти моменты необходимо учитывать у пожилых

больных, так они принимают препараты для лечения сопутствующих заболеваний, особенно сердечно-сосудистых.

Сорока В.В. и соавторы провели оценку купирования системной воспалительной реакции у больных с ТГВ при использовании антагониста витамина К и ривароксабана [17]. Результаты исследования показали, что в двух группах происходит снижение показателей системной воспалительной реакции на 4 день, но сохранение данного результата на 7 день наблюдается только у пациентов, принимавших ривароксабан.

Смирнова О.А. и соавторы рассмотрели активность естественного антикоагулянта (протеина С) в группах принимавших варфарин и ривароксабан [18]. Авторы наблюдали снижение функциональной активности системы протеина С у пациентов на варфарине, в то время как применение ривароксабана приводило к увеличению эффективности физиологического антикоагулянта (активность протеина С: 56,4% против 113,0% соответственно). Полученный результат объясняет возможные нежелательные явления терапии антагонистом витамина К.

Фокин А.А. и соавторы утверждают, что ривароксабан является эффективным пероральным антикоагулянтом для лечения термоиндуцированного тромбоза после эндовенозной лазерной коагуляции и наблюдали регресс тромбоза через 26-25 дней [19].

К антикоагулянтам прямого действия группы ингибирующего фактор свёртывания Ха также относится аликсабан. Период полувыведения у аликсабана, так же как и ривароксабана составляет 6-9 часов. В отличие от ривароксабана, биодоступность аликсабана меньше и составляет 50% при его применении в дозе 10 мг. Ривароксабан выводится преимущественно почками, а 33% через желудочно-кишечный тракт. Аликсабан напротив, выводится с мочой только 25%, а основная часть удаляется преимущественно через желудочно-кишечный тракт – 75%. Следовательно, применение аликсабана наиболее оправдано у пациентов с нарушением функции почек [20].

Для оценки эффективности и безопасности лечения пациентов с ТГВ и ТЭЛА проведено исследование AMPLIFY, которое охватило 5395 пациентов [21]. По показателю частоты рецидива ВТЭО группа апиксабана сопоставима с аналогичным показателем в группе варфаринотерапии (2,3% случаев против 2,7% случаев). При использовании апиксабана по сравнению с варфарином реже возникали большие кровотечения (0,6% случаев против 1,8% случаев). По частоте больших и клинически значимых кровотечений апиксабан также превосходил варфаринотерапию (4,3% случаев против 9,7% случаев).

Исследование AMPLIFY Extension была проведено с целью анализа эффективности апиксабана при длительном лечении ТГВ в сравнении с плацебо [21]. Было включено 2482 пациента, завершивших шести или двенадцати месячный курс АКГ. Больные разделены на три группы: первая группа принимали терапевтическую дозу апиксабана (5 мг 2 раза в день), во второй – профилактическую (2,5 мг 2 раза в день), а третья – плацебо. Выявлено, пятикратное снижение риска ретромбоза в первой и во второй группах (1,7% и 1,7% соответственно), против 8,8% на фоне плацебо. По частоте всех кровотечений (больших и значимых) на фоне приёма лечебной дозы было 4,3% случаев, профилактической – 3,2% случаев и 2,7% случаев в группе плацебо. Следовательно, исследование AMPLIFY показало, что терапия апиксабаном не менее эффективна, чем приём непрямого антикоагулянта и сопровождается меньшей частотой геморрагических осложнений.

В настоящее время у апиксабана появилось новое показание на территории Российской Федерации «лечение и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА».

В 2013 году исследовательской группой Edoxaban Hokusai – VTE Study опубликованы результаты применения другого ингибитора Ха фактора – эдоксабана. Биодоступность эдоксабана составляет 62%. Период полураспада около 5-11 часов. Выводит-

ся препарат 50% почками и 50% через желудочно-кишечный тракт [22].

В исследование Hokusai – VTE вошло 8240 пациентов, которые после стартового лечения гепарином были разделены в группу эдоксабана (60 мг один раз в день) или группу варфарина. По первичной точке эффективности (рецидив ТГВ, большое или клинически значимое кровотечение) эдоксабан не уступал варфарину (3,2% случаев и 3,5% случаев соответственно). В группе пациентов, принимавших эдоксабан, отмечалось меньшее количество кровотечений в сравнении с варфаринотерапией (8,5% случаев против 10,3% случаев) [23].

Следующим представителем прямых таблетированных антикоагулянтов является дабигатранэтексилат. Механизм действия обусловлен прямым ингибированием II фактора (тромбина). Период полувыведения 8 часов при однократном приеме, а при регулярном приеме от 12 до 17 часов, это позволяет принимать данный препарат 1-2 раза в день. Выводится в 80% с мочой, а 20% желчью. Эффективность и безопасность дабигатранэтексилата изучалась в четырех крупных мировых исследованиях RE-COVER, RE-COVERII, RE-MEDY, RE-SONATE [24].

Целью исследования RE-COVER было сравнить эффективность дабигатрана и варфарина, у 2539 больных с острым венозным тромбозом и/или ТЭЛА в течение 6 месяцев. Первичная конечная точка эффективности была клинически выраженные рецидивы заболевания, которые составили в группе дабигатрана 2,4% случаев, в группе варфарина 2,1% случаев. В отношении геморрагических осложнений достоверных отличий выявлено не было: 1,6% против 1,9%.

В исследовании RE-COVERII, охватившее 2568 пациентов преимущественно стран Азии, данные показатели были 2,3% и 2,2% случаев соответственно. Частота больших кровотечений в обеих группах была низкой и достоверно не различалась (1,2% и 1,7% пациентов соответственно).

Исследование RE-SONATE включало 1343 больных, из которых 71% пациентов имели изолированный ТГВ. Длительность наблюдения составляла 6-18 месяцев. Больные рандомизированы на две группы: первая принимали дабигатран в терапевтической дозе, а во второй – плацебо. По результатам анализа отмечено снижение частоты рецидива ВТЭО: 0,4% против 5,6%, при закономерном увеличении частоты больших и клинически значимых кровотечений с использованием антикоагулянта: 5,3% против 1,8%.

Целью исследования RE-MEDY (2856 пациентов) была оценка эффективности и безопасности дабигатрана в сравнении с варфарином для продленной профилактики ТГВ/ТЭЛА до 36 месяцев. Рецидивы ВТЭО наблюдались у 1,8% случаев на прямом пероральном антикоагулянте, и у 1,3% случаев на варфарине. Частота больших геморрагических осложнений составила 0,9% на дабигатране против 1,8% на варфарине [25].

В российской клинической практике на данный момент встречается несколько исследований посвящённых дабигатрану-этексилату.

Солдатский Е.Ю. и соавторы отметили при использовании дабигатранаэтексилата 12,5% случаев кровотечений и отсутствие рецидивов заболевания за 3 месяца наблюдения [26].

Суковатых Б.С. и соавторы провели исследование у больных ТГВ без или в сочетании с гемодинамически стабильной ТЭЛА в течении 6 месяцев [27]. Рецидив венозного тромбоза отмечен у 4% случаев в группе дабигатрана, в группе варфарина рецидивов не было. Однако геморрагические осложнения наблюдались у 20% пациентов на варфарине и 16% пациентов на дабигатране. Таким образом, дабигатран является более безопасным антикоагулянтом в сравнении с варфарином.

Кит О.И. и соавторы отметили высокую эффективность и безопасность дабигатранаэтексилата у онкологических больных [28]. К 18 месяцам наблюдения

выживаемость данной категории пациентов была хорошая и составила 68%.

Из приведённых исследований необходимо подчеркнуть, что в настоящее время, не существует препаратов лишённых геморрагических осложнений и рецидивов заболевания. Учитывая возможные риски возникновения кровотечений у современного антикоагулянта должен быть антидот. Антидотами для варфарина являются фитоменадион (витамин К1) и менадион (витамин К3), однако их действие наступает через 24 часа после внутривенного введения [29].

В литературе появились данные об испытании антидотов для таблетированных антикоагулянтов. Для дабигатрана это препарат «Idarucimab», для ривароксабана, апиксабана, эдоксабана исследуется антидот «Andexanetalfa». Для низкомолекулярных гепаринов и всех прямых таблетированных антикоагулянтов проходит испытание антидота «Aripazine» [16]. Проведено исследование «ANNEXA-R», в котором было показано снижение анти Ха активности и концентрация препарата в плазме крови после введения «Andexanetalfa» [30].

Создание антидотов к прямым таблетированным антикоагулянтам может снизить риски кровотечений у пациентов, получающих подобную терапию, и в том числе, у больных, которым предстоит оперативное лечение.

Важным критерием преимущественности к АКТ безусловно является стоимость препарата. Одной из положительных моментов в приёме непрямых антикоагулянтов – невысокая стоимость. Однако Шаталова О.В. и соавторы проанализировали затраты лечения пациентов с ТГВ и ТЭЛА с использованием ривароксабана и варфарина [31]. На одного больного при использовании ривароксабана в лечении ТГВ можно сэкономить 3353,35 рублей, а при лечении ТЭЛА 2020,71 рублей. Также необходимо учитывать затраты связанные с контролем уровня международного нормализованного отношения (МНО).

Решить данную проблему с одной стороны может использование портативных аппаратов для контроля уровня МНО, что в свою очередь, потребует затраты как на сам аппарат, так и на необходимые расходные материалы. Другим вариантом помощи пациентам, принимающих варфарин, является создание системоптимизации мониторинга дозы варфарина с помощью компьютерных программ по контролю уровня МНО [32, 33].

В Архангельской области уделяется особое внимание терапии антагонистами витамина К с использованием антикоагулянтных кабинетов [34]. Создана и реализована интерактивная структура системы централизованного мониторинга МНО на базе 10 государственных больниц, которые оснащены портативными коагулометрами и объединены между собой WEB сервером на базе координирующего медицинского учреждения здравоохранения. По результатам работы антикоагулянтных кабинетов в сравнении с типичной практикой увеличилось время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне (с 34% до 70%), уменьшилось количество госпитализаций на 8% из-за уменьшения количества нежелательных явлений АКТ в среднем на 13%.

Таким образом, все клинические исследования преследуют основную цель: создание эффективного и безопасного антикоагулянта, основным аргументом которого является оценка частоты рецидива и геморрагических осложнений. В то же время выбрать оптимальный антикоагулянт является сложным и открытым вопросом. Потому что, во-первых, на сегодняшний день не проводились сравнения между прямыми таблетированными антикоагулянтами, а во-вторых в рандомизированных клинических исследованиях применялись неодинаковые протоколы критерий включения и исключения. Также, возвращаясь к основной задаче АКТ, объективным критерием эффективного лечения также являются сроки фиксации или лизиса флотирующих тромбов, степень реканализации по данным ультра-

звукового дуплексного сканирования. В связи с этим возникает необходимость в рассмотрении этого вопроса в совокупности с частотой ретромбозов и геморрагических осложнений, которые встречаются на амбулаторном этапе ведения пациентов с ТГВ.

Литература

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Нарижный М.В. Диспансеризация больных с венозными тромбозомболическими осложнениями // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011. №3. С. 104-109.
2. Калинин Р.Е., Нарижный М.В., Сучков И.А. Эмболоопасность острого восходящего тромбоза поверхностных вен нижних конечностей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2011. №2. С. 126-130.
3. Сучков И.А., Швальб П.Г. К вопросу о лечении тромбозов глубоких вен нижних конечностей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2006. №3. С. 19-23.
4. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Новиков А.Н. Варианты экспериментального моделирования венозной эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2014. №3. С. 143-147.
5. Калинин Р.Е. Операции на сосудах: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 120 с.
6. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Пшенников А.С., Агапов А.Б. Ультразвуковая динамика лизиса головки тромба как объективный критерий эффективности антикоагулянтной терапии при венозных тромбозах // Хирургия. 2016. №2. С. 61-65.
7. Соколов А.Л., Луценко М.М., Овсянникова М.А., Лядов К.В. Применение пероральных антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозомболических осложнений при тотальном эндопротезировании тазобедренных и

- коленных суставов // Флебология. 2014. Т. 8(2), вып. 2. С. 80.
8. Agnelli G., Gallus A., Goldhaber S.Z., Haas S., Huisman M.V., Hull R.D. et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban the ODIXXa-DVT study // *Circulation*. 2007. Vol. 116(2). P. 180-187.
 9. Eriksson B.I., Kakkar A.K., Turpie A.G., Gent M., Bandel T.-J., Homering M. et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement // *J Bone Joint Surg Br*. 2009. Vol. 91. P. 636-644.
 10. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363. P. 2499-2510.
 11. Juan I Arcelus, Pere Domènech, Ma Del Carmen Fernández-Capitan, Ricardo Guijarro, David Jiménez, Sonia Jiménez et al. Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism and the Prevention of Recurrences: a practical approach // *Clin. Appl. Thromb. Hemost*. 2015. Vol. 21(4). P. 297-308.
 12. Alexander T. Cohen, Mark Dobromirski. The use of rivaroxaban for short-and long-term treatment of venous thromboembolism // *J Thromb. Haemost*. 2012. Vol. 107. P. 1035-1043.
 13. Ageno W., Mantovani L.G., Haas S., Kreuz R., Monje D., Schneider J. 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 8; 3(1): e12-21.
 14. Кривошеков Е.П., Мигунов И.А., Дмитриева И.А. Ривароксабан в альтернативной терапии острого тромбоза глубоких вен // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015. Т. 21(2). С. 339-340.
 15. Счастливец И.В., Лобастов К.В., Баринцев В.Е., Бояринцев В.В. Опыт применения перорального прямого антикоагулянта ривароксабана в лечении острого венозного тромбоза // *Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова*. 2014. №6. С. 61-66.
 16. Хруслов М.В. Продлённая антитромботическая терапия у пожилых больных тромбозом глубоких вен // *Флебология*. 2015. Т. 9(3). С. 41-46.
 17. Сорока В.В., Нохрин С.П., Рязанов А.Н., Белоусов Е.Ю., Петровский С.В. Динамика показателей системной воспалительной реакции у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей, принимающих различные антикоагулянты // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015. Т. 21(2). С. 569-571.
 18. Смирнова О.А., Гельцер И.В., Головина О.Г., Кобилянская В.А., Папаян Л.П. Показатели системы протеина Сна фоне приёма различных пероральных антикоагулянтов. В кн.: Сборник тезисов 1-го Всероссийского Форума Анти Коагулянтной терапии (ФАКТ-2016). М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2016. С. 29.
 19. Фокин А.А., Борсук Д.А. Оценка эффективности применения ривароксабана для лечения термоиндуцированных тромбозов после эндовенозной лазерной коагуляции // В кн.: Флебология. Материалы XI научно-практической конференции Ассоциации флебологов России. 2016. Т. 10(2). Т. 81.
 20. Guofeng Ma, Ruifeng Zhang, Xiaohong Wu, Dan Wang, Kejing Ying. Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: A meta-analysis of 6 randomized clinical trials // *Thromb Res*. 2015. Vol. 135 (5). P. 816-822.
 21. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M. et al. Investigators Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369. P. 799-808.
 22. Hull R.D., Gersh M.H. The current landscape of treatment options for venous

- thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants // *Curr Med Res Opin*. 2015. Vol. 31(2). P. 197-210.
23. Raskob G., Büller H., Prins M., Segers A., Shi M., Schwacho L. et al. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-VTE study – methodological implications for clinical trials // *J Thromb Haemost*. 2013. Vol. 11. P. 1287-1294.
 24. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D. et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368. P. 709-718.
 25. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., Schellong S., Eriksson H., Mismetti P. et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis // *Circulation*. 2014. Vol. 129, №7. P. 764-772.
 26. Солдатский Е.Ю., Лебедев И.С., Золотухин И.А. Лечение тромбоза глубоких вен с использованием перорального ингибитора тромбина // *Флебология*. 2015. Т. 9(1). С. 26-29.
 27. Суковатых Б.С., Михин В.П., Беликов Л.Н., Чернятина М.А., Гладченко М.П., Савчук О.Ф. Оптимизация антикоагулянтной терапии венозного тромбоза // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2014. Т. 20(3). С. 95-100.
 28. Кит О.И., Кательницкая О.В., Кательницкий Иг. И., Простов И.И., Иващенко А.В. Дабигатран в лечении венозных тромбозных осложнений в онкологии // В кн.: *Флебология. Материалы XI научно-практической конференции Ассоциации флебологов России*. 2016. Т. 10(2). Т. 71.
 29. Lu G., DeGuzman F.R., Hollenbach S.J., Karbarz M.J., Abe K., Lee G. et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa // *Nat Med*. 2013. Vol. 19(4). P. 446-451.
 30. Siegal D.M., Curnutte J.T., Connolly S.J., Lu G., Conley P.B., Wiens B.L. et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity // *N Engl J Med*. 2015. Dec 17; 373(25): 2413-24.
 31. Шаталова О.В., Смуцева О.Н., Шаталов А.А. Клинико-экономический анализ консервативного лечения окклюзионного венозного тромбоза // В кн.: *Материалы Международного Конгресса «Славянский венозный форум» Витебск: ВГМУ*. 2015. С. 161-162.
 32. Агапов А.Б. Разработка компьютерной программы для подбора дозы варфарина при лечении пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. В кн.: *Третья региональная конференция молодых учёных «Пути инновационного развития экономики Рязанской области» тезисы докладов 2 ноября 2015 г.* С. 31-34.
 33. Greinacher A., Thiele T., Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments // *Thrombosis and Haemostasis*. 2015. Vol. 113. P. 931-942.
 34. Воробьева Н.А., Воробьева А.И., Щапков А.А., Алексеева А.С. Создание системы централизованного мониторинга пациентов, получавших антикоагулянтную терапию в Архангельской области. В кн.: *Сборник тезисов 1-го Всероссийского Форума АнтиКоагулянтной терапии (ФАКТ-2016)*. М.: Издательство Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, 2016. С. 5-6.
- References**
1. Kalinin RE, Suchkov IA, Narizhny MV. Dispanserizaciya bol'nyh s venoznym i tromboembolicheskim oslozheniyami [Clinical examination of patients with venous thromboembolic complications] // *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2011. №3. S. 104-109. (in Russian)
 2. Kalinin RE, Narizhny MV, Suchkov IA. Ehmoloopasnost' ostrogo voskhodyashchego tromboflebita poverhnostnyh ven nizhnih konechnostej [Embolopasnost acute ascending thrombophlebitis of superficial veins of the lower extremities] // *Rossijskij mediko-*

- biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2011. №2. S. 126-130. (in Russian)
3. Suchkov IA, Shvalb PG. K voprosu o lechenii trombozov glubokih ven i zhnih konechnostej [On the question of the treatment of thrombosis of deep veins] // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald] 2006. №3. S. 19-23. (in Russian)
 4. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Novikov AN. Possible Varianty ehksperimental'nogo modelirovaniya venoznoj ehndotelial'noj disfunkcii: sovremennoe sostoyanie problemy [Experimental modeling of venous endothelial dysfunction: current state of the problem] // Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]. 2014. №3. S. 143-147. (in Russian)
 5. Kalinin RE. Operacii na sosudah: uchebnoe posobie [vascular operations: a tutorial]. M.: GEOTAR Media, 2015. 120 p. (in Russian)
 6. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS, Agapov AB. Ul'trazvukovaya dinamika lizisa golovki tromba kak ob'ektivnyj kriterij ehffektivnosti antikoagulyantnoj terapii pri venoznyh trombozah [Ultrasonic Lysis dynamic head of the thrombus as an objective criterion for the effectiveness of anticoagulant therapy for venous thrombosis] // Hirurgiya. [Surgery]. 2016. №2. S. 61-65. (in Russian)
 7. Sokolov AL, Lutsenko MM, Ovsyanitskaya MA, Lyadov KV. Primenenie peroral'nyh antikoagulyantov dlya profilaktiki venoznyh tromboembolicheskikh oslozhnenij pri total'nom ehndoprotezirovanii tazobedrennyh i kolennyh sustavov [The use of oral anticoagulants for the prevention of venous thromboembolic complications in total hip and knee joints] // Flebologiya [Phlebology]. 2014 Vol. 8(2), №2. S. 80. (in Russian)
 8. Agnelli G, Gallus A, Goldhaber SZ, Haas S, Huisman MV, Hull RD et al. Treatment of proximal deep-vein thrombosis with the oral direct factor Xa inhibitor rivaroxaban the ODIXXa-DVT study // Circulation. 2007. Vol. 116(2). P. 180-187.
 9. Eriksson BI, Kakkar AK, Turpie AG, Gent M, Bandel T-J, Homering M et al. Oral rivaroxaban for the prevention of symptomatic venous thromboembolism after elective hip and knee replacement // J Bone Joint Surg Br. 2009. Vol. 91. P. 636-644.
 10. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // N Engl J Med. 2010. Vol. 363. P. 2499-2510.
 11. Juan I Arcelus, Pere Domènech, Ma Del Carmen Fernández-Capitan, Ricardo Guijarro, David Jiménez, Sonia Jiménez et al. Rivaroxaban in the Treatment of Venous Thromboembolism and the Prevention of Recurrences: a practical approach // Clin. Appl. Thromb. Hemost. 2015. Vol. 21(4). P. 297-308.
 12. Alexander T. Cohen, Mark Dobromirski. The use of rivaroxaban for short-and long-term treatment of venous thromboembolism // J Thromb. Haemost. 2012. Vol. 107. P. 1035-1043.
 13. Ageno W, Mantovani LG, Haas S, Kreutz R, Monje D, Schneider J 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. 8; 3(1): e12-21.
 14. Krivoshechekov EP, Winkies IA, Dmitriev IA. Rivaroksaban v al'ternativnoj terapii ostrogo tromboza glubokih ven [Rivaroxaban in the alternative treatment of acute deep vein thrombosis] // Angiologiya i sosudistaya hirurgiya [Angiology and Vascular Surgery]. 2015. T. 21(2). S. 339-340. (in Russian)
 15. Schastlivtsev IV, Lobastov KV, Barinov VE, Boyarintsev VV. Opyt primeneniya peroral'nogopryamogo antikoagulyanta-rivaroksabana v lechenii ostrogo venoz-

- nogotromboza [Experience with direct oral anticoagulant rivaroxaban in the treatment of acute venous thrombosis] // *Hirurgiya. Zhurnalimeni N.I. Pirogova*. [Surgery. The magazine named NI Pirogov]. 2014. №6. S. 61-66. (in Russian)
16. Khruslov MV. Prodlionnaya antitromboticheskaya terapiya u pozhilyh bol'nyh trombozom glubokih ven [Prolonged antithrombotic therapy in elderly patients with deep vein thrombosis] // *Flebologiya*. [Phlebology]. Vol. 9. 2015. (3). S. 41-46. (in Russian)
 17. Soroka VV, Nokhrin SP, AN Ryazanov, Belousov EY, Petrivsky SV Dinamika pokazatelej sistemnoj vospalitel'noj reakcii u pacientov s tromboflebitom glubokih ven nizhnih konechnostej, primimayushchih razlichnye antikoagulyanty [Dynamics of indicators of systemic inflammatory response in patients with deep vein thrombophlebitis of the lower extremities, receiving different anticoagulants] // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and Vascular hirurgiya]. 2015. T. 21(2). S. 569-571. (in Russian)
 18. Smirnov OA, Geltser IV, Golovin OG, Kobilyanskaya VA, Papayan LP. Pokazately sistemy proteina S na fone priyoma razlichnyh peroral'nyh antikoagulyantov [Indicators system protein C in patients receiving a variety of oral anticoagulants]. V kn.: *Sbornik tezisev 1-go Vserossijskogo Forumy Anti Koagulyantnoj terapii (FAKT-2016)*. M.: Izdatel'stvo Pervogo MGIMU im. I.M. Sechenova [Proc.: Abstracts of the 1st All-Russian Forum of anticoagulant therapy (FACT-2016). M.: Publisher First MGIMU them. THEM. Sechenov], 2016. 29 p. (in Russian)
 19. Fokin AA, Borsuk DA. Ocenka ehffektivnosti primeneniya rivaroksabana dlya lecheniya termoinducirovannyh trombozov posle ehndovenoznoj lazernoj koagulyacii [Evaluation of the efficacy of rivaroxaban for the treatment of thermal induced thrombosis after endovenous laser coagulation] // V kn.: *Flebologiya. Materialy XI nauchno-prakticheskoy konferencii Assotsiacii flebologov Rossii* [In.: Phlebology. Materials XI scientific conference of the Association of Phlebology Russia]. 2016. T. 10(2). T. 81. (in Russian)
 20. Guofeng Ma, Ruifeng Zhang, Xiaohong Wu, Dan Wang, Kejing Ying. Direct factor Xa inhibitors (rivaroxaban and apixaban) versus enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: A meta-analysis of 6 randomized clinical trials // *Thromb Res*. 2015. Vol. 135(5). P. 816-822.
 21. Agnelli G, Buller H.R., Cohen A, Curto M, Gallus A.S., Johnson M et al. Investigators Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 369. P. 799-808.
 22. Hull RD, Gersh MH. The current landscape of treatment options for venous thromboembolism: a focus on novel oral anticoagulants // *Curr Med Res Opin*. 2015. Vol. 31(2). P. 197-210.
 23. Raskob G, Büller H, Prins M, Segers A, Shi M, Schwacho L et al. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai-VTE study – methodological implications for clinical trials // *J Thromb Haemost*. 2013. Vol. 11. P. 1287-1294.
 24. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism // *N Engl J Med*. 2013. Vol. 368. P. 709-718.
 25. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis // *Circulation*. 2014. Vol. 129, №7. P. 764-772.
 26. Soldier EY, Lebedev IS, Zolotukhin IA. Lechenie tromboza glubokih ven s ispol'zovaniem peroral'nogo inhibitora trombina [Treatment of deep vein thrombosis with the use of oral thrombin inhibitor] // *Flebologiya* [Phlebology]. 2015. Vol. 9(1). S. 26-29. (in Russian)
 27. Sukovatykh BS, Mihin VP, Belikov LN, Chernyatin MA, Gladchenko MP, Savchuk OF. Optimizaciya antikoagulyant-

- noj terapii venoznogo tromboehmbolizma [Optimization of anticoagulation VTE] // *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya* [Angiology and Vascular Surgery]. T. 2014. 20(3). S. 95-100. (in Russian)
28. Keith O, Katelnitskaya OV, Katelnitskaya IgI, Ivashchenko AV. Dabigatran v lechenii venoznyh tromboehmbolicheskikh oslozhnenij v onkologii [Dabigatran in the treatment of venous thromboembolic events in oncology] // V kn.: *Flebologiya. Materialy XI nauchno-prakticheskoy konferencii Associacii flebologov Rossii* [In.: *Phlebology. Materials XI scientific conference of the Association of Phlebology Russia*]. 2016. T.10(2). T. 71. (in Russian)
29. Lu G, De Guzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa // *Nat Med*. 2013. Vol. 19(4). P. 446-451.
30. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL et al. Andexanet Alfa for the Reversal of Factor Xa Inhibitor Activity // *N Engl J Med*. 2015. Dec. 17; 373(25): 2413-24.
31. Shatalov OV, Smuseva ON, Shatalov AA. Kliniko-ehkonomicheskij analiz konservativnogo lecheniya okklyuzionnogo venoznogo tromboza [Clinical and economic analysis of conservative treatment of occlusive venous thrombosis] // V kn.: *Materialy Mezhdunarodnogo Kongressa «Slavyanskij venoznyj forum» Vitebsk: VGMU*. [In the book.: *Proceedings of the International Congress «Slavic venous forum» Vitebsk: VGMU*]. 2015. C. 161-162. (in Russian)
32. Agapov AB. Razrabotka komp'yuternoj programmy dlya podbora dozy varfarina pri lechenii pacientov s trombozom glubokih ven nizhnih konechnostej [Development of a computer program for the selection of a dose of warfarin in patients with thrombosis of the deep veins of the lower extremities] // V kn.: *Tret'ya regional'naya konferenciya molodyh uchyonyh «Puti innovacionnogo razvitiya ehkonomiki Ryazanskoj oblasti»* [Proc.: *Third Regional Conference of Young Scientists «Innovative Ways of development of economy of the Ryazan region»*] abstracts 2 November 2015. S. 31-34. (in Russian)
33. Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments // *Thrombosis and Haemostasis*. 2015. Vol. 113. P. 931-942.
34. Vorobiev NA, Vorobiev AI, Schapkov AA, Alekseev AS. Sozдание sistemy centralizovannogo monitoringa pacientov, poluchavshih antikoagulyantnyuyu terapiyu v Arhangel'skoj oblasti [Creation of a centralized system for monitoring patients receiving anticoagulant therapy in the Arkhangel'sk region] // V kn.: *Sbornik tezisov 1-go Vserossijskogo Forumu Anti Koagulyantnoj terapii (FAKT-2016)*. M.: Izdatel'stvo Pervogo MG MU im. I.M. Sechenova [Proc.: *Abstracts of the 1st All-Russian Forum of anticoagulant therapy (FAKT-2016)*]. M.: Publisher First MG MU them. THEM. Sechenov], 2016. P. 5-6. (in Russian)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Агапов А.Б. – аспирант кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: agarchik2008@yandex.ru

Сучков И.А. – д.м.н., доцент, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: suchkov_med@mail.ru

Рябков А.Н. – д.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом фармации ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.