

И.В. СЧАСТЛИВЦЕВ^{1,2}, к.м.н., К.В. ЛОБАСТОВ^{1,2}, к.м.н., В.Е. БАРИНОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, С.Н. ЦАПЛИН^{1,2}, к.м.н., А.В. ВОРОНЦОВА¹, Л.А. ЛАБЕРКО^{1,3}, д.м.н., профессор, Г.В. РОДОМАН^{1,3}, д.м.н., профессор, В.В. БОЯРИНЦЕВ², д.м.н., профессор

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

² Клиническая больница №1 (Волынская) Управления делами Президента РФ, Москва

³ Городская клиническая больница №24 Департамента здравоохранения г. Москвы

ПРОДЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНОЗНОГО ТРОМБОЗА ОРАЛЬНЫМИ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

ФОКУС НА БЕЗОПАСНОСТЬ

Цель исследования: оценить безопасность пролонгированной терапии венозного тромбоза ривароксабаном в сравнении со стандартной схемой лечения низкомолекулярными гепаринами (НМГ) с последующим переходом на прием варфарина.

Материал и методы: проведено проспективное наблюдательное сравнительное исследование, включившее 243 пациента с верифицированным венозным тромбозом. Контрольную группу составили 96 пациентов, которым была назначена терапия НМГ/варфарин. В основную группу было включено 147 пациентов, которым назначался ривароксабан.

Результаты: частота больших кровотечений составила 0% в основной группе против 2% в контрольной группе ($p = 0,32$). Общая частота развития геморрагических осложнений оказалась равна 10,2% в основной группе и 12,5% в контрольной ($p = 0,73$). После развития геморрагического осложнения антикоагулянтную терапию продолжили 86,7% пациентов основной группы и только 50% контрольной группы ($p = 0,049$).

Выводы: полученные нами результаты подтверждают более высокую безопасность использования ривароксабана по сравнению с варфарином в рамках продленной терапии венозного тромбоза. Эти данные согласуются с ранее опубликованными результатами исследований EINSTEIN и XALIA.

Ключевые слова: венозный тромбоз, антикоагулянтная терапия, новые оральные антикоагулянты, ривароксабан.

I.V. SCHASTLIVTSEV^{1,2}, PhD in medicine, K.V. LOBASTOV^{1,2}, PhD in medicine, V.E. BARINOV^{1,2}, MD, Prof., S.N. TSAPLIN^{1,2}, PhD in medicine, A.V. VORONTOVA¹, L.A. LABERKO^{1,3}, MD, Prof., G.V. RODOMAN^{1,3}, MD, Prof., V.V. BOYARINTSEV², MD, Prof.

¹ SBEI HPE Pirogov Russian National Research Medical University

² FSBI Clinical Hospital No.1 (Volynskaya) of the RF President Affairs Management,

³ Municipal Clinical Hospital No. 24 of Healthcare Department of Moscow

EXTENDED THERAPY OF VENOUS THROMBOSIS BY ORAL ANTICOAGULANTS: FOCUS AT SAFETY

Study objective: to evaluate safety of prolonged therapy of venous thrombosis by rivarixaban compared to the standard scheme of therapy by low-molecular heparins (LMH) with subsequent transfer to warfarin administration.

Materials and methods. Prospective observation comparative study was conducted that included 243 patients with verified venous thrombosis. The control group included 96 patients to whom therapy by LMH/warfarin was prescribed. The major group included 147 patients to whom rivaroxaban was prescribed.

Results. The frequency of major hemorrhages reached 0% in the major group versus 2% in the control group ($p = 0.32$). The total frequency of hemorrhagic complications development amounted to 10.2% in the major group and 12.5% in the control one ($p = 0.73$). 86.7% of patients of the major group and only 50% of the control group ($p = 0.049$) continued the anticoagulant therapy after development of hemorrhagic complications.

Conclusions: the results obtained by us confirm higher safety of rovaroxaban use compared to warfarin within prolonged therapy of venous thrombosis. These data correspond to the results of the previously published studies EINSTEIN and XALIA.

Keywords: venous thrombosis, anticoagulant therapy, new oral anticoagulants, rivaroxaban.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО), включающие в себя венозный тромбоз (ВТ) и тромбоз легочной артерии, являются важной медико-социальной проблемой, что обусловлено высокой частотой их развития: 1–2 случая на 1 000 населения в год [1–4].

Краеугольным камнем лечения ВТЭО является антикоагулянтная терапия, длительность которой определяется отношением риска возникновения повторных тромбо-

тических событий и опасностью развития кровотечения. Последняя версия рекомендаций Американской коллегии торакальных врачей (ACCP 10) от 2016 г. предписывает проведение антикоагулянтной терапии на протяжении неопределенно долгого времени всем пациентам с наличием повышенного риска рецидива ВТЭО при условии невысокой опасности возникновения геморрагических осложнений, в т. ч. после первого тромботического эпизода [5]. Таким образом, данные рекомендации подчеркивают важность безопасности проводимого лечения.

На протяжении многих десятилетий единственным средством для продленной терапии ВТЭО являлись антагонисты витамина К (АВК), среди которых наибольшее распространение получил варфарин. Важнейшей проблемой использования АВК является необходимость постоянного лабораторного мониторинга степени гипокоагуляции (поддержание уровня международного нормализованного отношения (МНО) в терапевтическом диапазоне), индивидуального подбора и коррекции дозы препарата.

Последние годы ознаменовались появлением более удобных и простых в применении препаратов с фиксированными дозами – новых оральных антикоагулянтов (НОАК) [6]. Одним из представителей данной группы является препарат ривароксабан, прямой оральный ингибитор Ха-фактора свертывания, который в декабре 2011 г. был разрешен к применению для лечения ВТ в Евросоюзе, в 2012 г. вошел в 9-ю редакцию американских рекомендаций АССР [7], а 19 августа 2013 г. одобрен в России для лечения ВТЭО и внесен во вторую редакцию «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений» [8]. Рандомизированное клиническое исследование III фазы EINSTEIN показало сопоставимую эффективность и превосходящую безопасность применения ривароксабана по сравнению со стандартной схемой использования низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и АВК при продленной терапии ВТЭО [9].

В то же время особенностью рандомизированных клинических исследований является включение пациентов по строго регламентируемому протоколу, ограничение изучаемых клинических сценариев и отсутствие информации о дальнейшей судьбе пациента после достижения им конечной точки (рецидив ВТЭО или кровотечения). Подобные важные данные могут быть получены только на основании анализа результатов реальной клинической практики, отраженных в проспективных наблюдательных исследованиях и регистрах пациентов.

Важнейшей проблемой использования АВК является необходимость постоянного лабораторного мониторинга степени гипокоагуляции (поддержание уровня международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне), индивидуального подбора и коррекции дозы препарата

Цель исследования: оценить безопасность пролонгированной терапии ВТ оральным антикоагулянтом ривароксабаном в сравнении со стандартной схемой введения НМГ и последующим переходом на длительный прием варфарина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Для достижения указанной цели было проведено проспективное наблюдательное сравнительное клиническое исследование с использованием

группы исторического контроля. В исследование включались пациенты, поступившие в отделение сосудистой хирургии КБ №1 УДП РФ за 2012–2015 гг. Критерии включения: инструментально подтвержденный с помощью ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) симптоматический тромбоз глубоких вен нижних конечностей, возраст не менее 18 лет, информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: клиническое подозрение на легочную эмболию, тяжелые нарушения функции печени и почек, противопоказания к антикоагулянтной терапии в связи с высоким риском кровотечения, беременность и лактация.

Срок пролонгированной антикоагулянтной терапии составлял 3 мес. для дистального тромбоза, 6 мес. для первого эпизода проксимального ВТ, неопределенного долго – для рецидивирующего ВТ и при наличии сохраняющихся факторов риска (злокачественное новообразование, паралич нижних конечностей)

В период до августа 2013 г. всем пациентам назначалась стандартная терапия НМГ/варфарин: инициально применялись лечебные дозы эноксапарина (1 мг/кг массы тела 2 р/сут в виде подкожных инъекций) с последующим переходом на пролонгированный прием АВК. При отсутствии показаний к выполнению оперативного вмешательства прием АВК начинался в течение первых 48 ч после подтверждения диагноза и совместное использование двух антикоагулянтов осуществлялось до достижения целевых значений МНО, но не менее 5 суток. В случае выполнения инвазивных процедур (имплантация кавалитра, пункция новообразования) прием варфарина начинали через 72 ч после операции. Эти больные составили группу исторического контроля.

С августа 2013 г. стал активно назначаться препарат ривароксабан по следующей схеме: при наличии высокой клинической вероятности ВТ начинали вводить НМГ в лечебных дозах до инструментального подтверждения диагноза. После ультразвуковой верификации тромбоза при отсутствии показаний к оперативному вмешательству или тромболитису пациента переводили на ривароксабан в течение первых 48 ч. Препарат назначали по 15 мг 2 р/сут на протяжении 3 нед. и далее – по 20 мг 1 р/сут. Первая доза препарата принималась через 24 ч после последней инъекции НМГ. В случае необходимости оперативного вмешательства или тромболитиса перевод на оральный антикоагулянт осуществляли через 48–72 ч после окончания инвазивной процедуры. Эти пациенты составили основную группу.

Срок пролонгированной антикоагулянтной терапии составлял 3 мес. для дистального тромбоза, 6 мес. для первого эпизода проксимального ВТ, неопределенного долго – для рецидивирующего ВТ и при наличии сохраняющихся факторов риска (злокачественное новообразование, паралич нижних конечностей).

На протяжении всего периода приема антикоагулянтных препаратов осуществлялось динамическое наблюдение за пациентом. На стационарном этапе лечения производился ультразвуковой мониторинг состояния венозной системы нижних конечностей в индивидуальном режиме, но не менее двух исследований за госпитализацию. На фоне назначения НМГ выполнялся контроль уровня тромбоцитов каждые 5 суток. После начала приема варфарина производили оценку значения МНО каждые 3 дня и корректировали дозу препарата до достижения целевого терапевтического диапазона (2,0–3,0). После выписки из стационара динамическое наблюдение за пациентом проводилось хирургом поликлиники, где также продолжался подбор и коррекция дозы АВК. В этот период на базе КБ № 1 осуществляли динамический клинико-инструментальный контроль за состоянием больных с периодичностью один раз в месяц, включавший изучение амбулаторной медицинской документации пациента (в т. ч. анализ показателей МНО у больных контрольной группы, а также выявление зафиксированных эпизодов геморрагических или венозных тромбоэмболических осложнений), оценку общего состояния больного, активное выявление признаков геморрагий или рецидива ВТЭО, а также проведение УЗАС для выявления повторного эпизода тромбоза.

Для оценки эффективности и безопасности терапии были использованы следующие критерии:

- Клинико-инструментальный рецидив ВТЭО (клинические признаки легочной эмболии, клинические и ультразвуковые признаки ВТ);

- Большие кровотечения, под которыми в соответствии с консенсусом Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) понимали: кровотечение, ассоциирующееся с падением гемоглобина на 20 г/л и более, или потребовавшее гемотрансфузии 2 и более единиц эритроцитарных сред, или локализующееся в анатомически значимых областях (полость черепа, спинномозговой канал, суставная полость, полость перикарда, ретроперитонеальное пространство и др.), или приведшее к летальному исходу [10];

- Клинически значимые кровотечения, не соответствующие критериям «больших», но требовавшие меди-

цинского вмешательства с целью достижения гемостаза, или временной приостановки антикоагулянтной терапии, или внепланового обращения к врачу;

- Малые кровотечения, не соответствующие критериям «больших» и «клинически значимых», не требовавшие обращения к врачу и приостановки антикоагулянтной терапии.

Характеристика пациентов. В основную группу было включено 147 пациентов: 68 мужчин и 79 женщин в воз-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп

Характеристика пациентов		Основная группа (n = 147)	Контрольная группа (n = 96)	p
Возраст (лет)		60,2 ± 14,5	62,1 ± 16,2	0,34
Проксимальная локализация ВТ (%)		64,6	58,3	0,40
Время от момента появления первых симптомов до госпитализации (сут.)		3,6 ± 3,1	4,9 ± 4,1	0,005
Индивидуальные факторы риска развития ВТЭО (%)	Возраст старше 60 лет	51,7	48,9	0,77
	Хронические заболевания вен (C2-C6 по классификации CEAP)	46,2	45,8	0,94
	Хроническая сердечная недостаточность (2-4 функциональный класс по NYHA)	30,0	36,4	0,96
	ИМТ более 25 кг/м ²	34,6	31,2	0,68
	Иммобилизация нижних конечностей или пребывание в стесненных условиях (≤ 4 нед)	4,0	6,3	0,61
	Хирургическое вмешательство (≤ 4 нед)	10,8	9,3	0,87
	Травма нижних конечностей (≤ 4 нед)	12,2	9,6	0,67
	Активный онкологический процесс	9,5	8,3	0,93
	Паралич нижних конечностей	3,4	2,0	0,80
	ВТЭО в анамнезе	17,0	15,6	0,92
Прием оральных контрацептивов		2,0	2,0	0,64
Суммарное число факторов		2,6 ± 1,8	2,4 ± 1,9	0,41
Частота выявления клинически неспровоцированного тромбоза (%)		57,9	61,5	0,67
Продолжительность применения НМГ (сут.)		1,9 ± 1,2	8,9 ± 2,6	< 0,0001
Продолжительность стационарного лечения (сут.)		7,6 ± 2,9	10,2 ± 3,4	< 0,0001
Терапия, продолжительностью до 3 мес. (%)		36,7	42,1	0,48
Терапия, продолжительностью до 6 мес. (%)		38,8	17,7	0,0008
Терапия, продолжительностью 12 мес. и более (%)		24,5	40,2	0,01
Кумулятивная частота развития рецидива ВТЭО (%)		0,7	3,1	0,34
Общая частота развития всех геморрагических осложнений (%)		10,2	12,5	0,73
Общая частота развития больших геморрагических осложнений (%)		0	2,0	0,32
Общая частота развития клинически значимых геморрагических осложнений (%)		4,1	4,2	0,74
Общая частота развития малых геморрагических осложнений (%)		6,1	6,2	0,81

расте от 25 до 101 года (средний возраст – $60,2 \pm 14,5$ года). Проксимальный ВТ наблюдали у 95 больных (64,6%), дистальный был выявлен в 52 случаях (35,4%). Срок от начала заболевания до госпитализации в стационар составил от 1 до 14 дней, в среднем – $3,6 \pm 3,1$ суток.

После перевода на оральные антикоагулянты период непрерывной терапии на момент проведения анализа составил 3–24 мес. в основной группе и 3–36 мес. в группе исторического контроля

В группу исторического контроля было включено 96 пациентов: 46 мужчин и 50 женщин в возрасте от 26 до 93 лет (средний возраст – $62,1 \pm 16,2$ года). Проксимальный ВТ наблюдали у 56 пациентов (58,3%), дистальный был выявлен в 40 случаях (41,7%). Срок от начала заболевания до госпитализации в стационар составил от 1 до 14 дней, в среднем – $4,9 \pm 4,1$ суток.

Все пациенты при включении в исследование были оценены на предмет наличия известных факторов риска развития ВТ, при этом было обнаружено от 0 до 6 индивидуальных предрасполагающих к ВТЭО состояний (в среднем – $2,6 \pm 1,8$ в основной группе, $2,4 \pm 1,9$ в контрольной группе, $p > 0,05$), подробная характеристика которых представлена в *таблице 1*. Тромбоз расценивался как «клинически неспровоцированный» у 57,9% пациентов в основной группе и у 61,5% больных контрольной группы ($p > 0,05$).

Таким образом, группы оказались сопоставимы по возрасту, локализации тромбоза, наличию известных факторов риска ВТЭО, частоте выявления клинической провокации ВТ.

Что касается инвазивных вмешательств, то кавалитер был имплантирован у 26 пациентов (17,7%) основной группы и 19 больных контрольной (19,8%) группы, а рейтинг его удаления составил 42,3% и 15,8% соответственно. Катетер-управляемый тромболитический был выполнен у 5 (3,4%) пациентов основной группы.

Статистическая обработка данных произведена в программном пакете IBM SPSS Statistics v.19.0. Количес-

венные величины указаны в виде средних значений со стандартным отклонением, для относительных величин рассчитан 95%-ный доверительный интервал (ДИ) методом Вилсона. Сравнение средних производилось с помощью t-теста, а сравнение относительных величин – с помощью точного теста Фишера. Отношение рисков было рассчитано с помощью регрессии Кокса. Сравнение безопасности применения двух схем терапии осуществлялось с помощью построения кривой Каплана – Мейера и проведения лог-рангового теста. Статистически значимым принято значение $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Время инициальной терапии эноксапарином составило $1,9 \pm 1,2$ суток в основной группе против $8,9 \pm 2,6$ суток в контрольной ($p < 0,0001$). После перевода на оральные антикоагулянты период непрерывной терапии на момент проведения анализа составил 3–24 мес. в основной группе и 3–36 мес. в группе исторического контроля. Распределение пациентов по длительности предписанного лечения представлено в *таблице 1*. Для пациентов контрольной группы время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне, на основании анализа амбулаторных записей, составило 48,2%.

За период наблюдения ни у одного пациента основной или контрольной группы не возникло заболеваний или травм, потребовавших жесткой иммобилизации нижних конечностей (гипсовая повязка, скелетное вытяжение) или оперативного вмешательства. Ни один больной не выбыл из наблюдения по причине летального исхода или потери с ним связи.

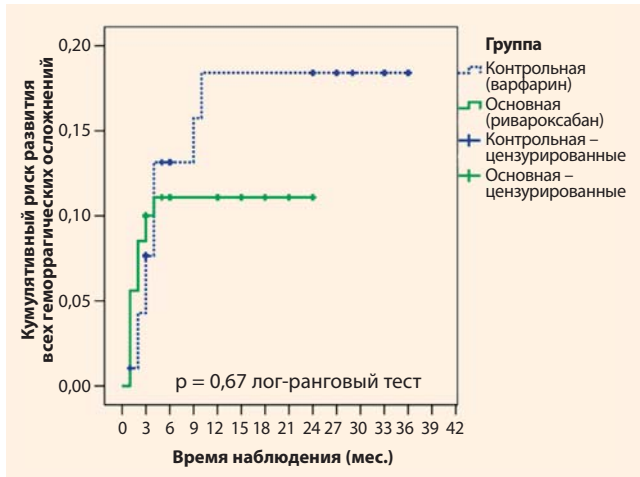
На фоне проведения продленной антикоагулянтной терапии эпизодов легочной эмболии не наблюдали ни в одной из групп. Среди пациентов, получавших ривароксабан, рецидив ВТ был выявлен в одном случае (0,7%, 95% ДИ: 0,1–3,8%), а у больных, принимающих варфарин, – в трех случаях (3,1%, 95% ДИ: 1,1–8,8%, $p = 0,34$). При этом все эпизоды повторного тромбоза произошли в течение первых 6 мес. терапии (*табл. 2*). Кумулятивный риск рецидива ВТ за период наблюдения достоверно не отличался между основной и контрольной группами, и

Таблица 2. Количество наблюдаемых пациентов и частота обнаружения тромботических и геморрагических осложнений по срокам наблюдения

Интервал наблюдения (мес.)	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Количество пациентов в основной группе	147	135	91	36	36	20	12	9	4	0	0	0	0
ВТ в основной группе		0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ГО в основной группе		12	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Количество пациентов в контрольной группе	96	91	52	39	37	37	37	37	37	29	18	18	8
ВТ в контрольной группе		1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ГО в контрольной группе		4	6	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0

ВТ – рецидив венозного тромбоза, ГО – любое геморрагическое осложнение

Рисунок. Кумулятивный риск развития всех геморрагических осложнений в основной и контрольной группах. Кривые Каплана – Мейера с оценкой достоверности различий с помощью лог-рангового теста



отношение рисков для группы ривароксабана составило 0,2 (95% ДИ: 0,02–1,9, $p = 0,16$).

Общая частота развития геморрагических осложнений оказалась равна 10,2% (95% ДИ: 6,3–16,2%) в основной группе и 12,5% (95% ДИ: 7,3–20,6%) в контрольной без статистически достоверных различий (*рис.*, *табл. 2*). При этом отношение рисков для группы ривароксабана составило 0,85 (95% ДИ: 0,4–1,8, $p = 0,67$). На стационарном этапе лечения, в т. ч. в период выполнения инвазивных вмешательств в рамках лечения ВТ, кровотечений не наблюдалось.

При анализе структуры осложнений было выявлено отсутствие больших геморрагий в основной группе, тогда как в контрольной группе они развились в двух случаях: 0% (95% ДИ: 0–2,6%) против 2% (95% ДИ: 0,5–7,2%, $p = 0,32$). У одного пациента, получающего варфарин, была выявлена субдуральная гематома, подлежащая хирургической эвакуации, а у другого – массивное забрюшинное кровоизлияние, потребовавшее операции и гемотрансфузии.

Клинически значимые кровотечения в основной группе наблюдались в 4,1% (95% ДИ: 1,9–8,6%) случаев, а среди больных контрольной группы – в 4,2% (95% ДИ 1,6–10,1%) случаев. Малые кровотечения были выявлены у 6,1% (95% ДИ: 3,2–11,2%) больных основной группы и у 6,2% (95% ДИ: 2,9–13,0) пациентов контрольной. Структура осложнений представлена в *таблице 3*.

Среди пациентов основной группы с клинически значимыми кровотечениями в 2 из 6 случаев потребовалось преждевременное прекращение антикоагулянтной терапии, а оставшиеся больные после кратковременного перерыва продолжили лечение. При этом гемостаз по всем случаям был достигнут спонтанно на фоне прекращения приема препарата. Повторных эпизодов клинически значимых кровотечений у больных, продолжавших терапию, не наблюдалось. В контрольной группе всем пациентам с клинически значимыми кровотечениями

антикоагулянтная терапия была прекращена досрочно. При этом в одном случае потребовалась специфическая гемостатическая терапия. При наличии малых кровотечений у больных обеих групп не возникло необходимости в отмене препарата или выполнении специфических лечебных манипуляций. Таким образом, общая потребность в медицинских вмешательствах, направленных на достижение гемостаза, составила 0% в основной группе и 25% в контрольной ($p = 0,07$).

После развития геморрагического осложнения антикоагулянтную терапию продолжили 86,7% пациентов основной группы и только 50% контрольной группы ($p = 0,049$). Рецидивы кровотечений среди больных, продолжающих прием антикоагулянтов, наблюдались в 3 случаях из 13 в основной группе (23%) и в 5 случаях из 6 (83,3%) в контрольной ($p = 0,01$). Все повторные геморрагии классифицировались как малые.

При анализе сроков развития геморрагических осложнений у пациентов основной и контрольной групп было выявлено, что медиана их развития в основной группе оказалась смещена на более ранние сроки. Так, у пациентов, принимающих ривароксабан, 12 из 15 кровотечений регистрировались в первые 3 месяца антикоагулянтной терапии и еще 3 кровотечения – в срок от 4 до 6 месяцев. Продление антикоагулянтной терапии свыше 6 мес. в основной группе не приводило к появлению новых геморрагий. В то же время на фоне приема варфарина основная доля геморрагических осложнений (6 из 12) развилась в период от 4 до 6 мес., и только 4 кровотечения возникли в

Таблица 3. Структура геморрагических осложнений в основной и контрольной группах

Вид кровотечения	Характеристика кровотечения	Основная группа, % (n)	Контрольная группа, % (n)
Большое	Субдуральная гематома	0	1 (1)
	Забрюшинная гематома	0	1 (1)
	Всего	0	2,1 (2)
Клинически значимое	Гематурия	1,4 (2)	1(1)
	Метроррагия	0,7 (1)	0
	Желудочно-кишечное кровотечение	0,7 (1)	0
	Эпистаксис	0,7 (1)	0
	Экхимоз	0,7 (1)	2,1 (2)
	Десенное кровотечение	0	1 (1)
	Всего	4,0 (6)	4,2 (4)
Малое	Экхимоз	2,0 (3)	1 (1)
	Эпистаксис	2,7 (4)	3,1 (3)
	Кровоизлияние в конъюнктиву	1,4 (2)	0
	Десенное кровотечение	0	2,1 (2)
	Всего	6,1 (9)	6,25 (6)

первые 3 мес. терапии. Еще 2 кровотечения наблюдалось спустя 10 мес. приема варфарина, причем, одно из них классифицировалось как «большое» (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день отсутствует строгий консенсус в отношении оптимальной продолжительности антикоагулянтной терапии, в особенности при наличии клинически неспровоцированного ВТ. В рамках недавно проведенного метаанализа было наглядно продемонстрировано, что риск возникновения рецидива ВТЭО после завершения антикоагулянтной терапии увеличивается в одинаковой степени вне зависимости от длительности проведенного лечения, если она составляет не менее 3 мес. [11]. На основании этих данных последняя редакция рекомендаций АССР призывает проводить лечение даже первого клинически неспровоцированного эпизода ВТЭО неопределенно долго в тех случаях, когда пациент имеет низкий или умеренный риск кровотечения и высокую опасность рецидива тромбозомболических осложнений, что подчеркивает важность в отношении безопасности подобной терапии [5].

Хорошо известно, что эффективность и безопасность длительного применения АВК определяется достижением и поддержанием показателя МНО в пределах терапевтического диапазона. Для этого был введен параметр «The time in therapeutic range» (TTR) – отношение числа дней, когда значение МНО находится в терапевтическом диапазоне, к общей продолжительности лечения. В 2012 г. вышла обзорная статья, заголовок которой четко обозначил проблему: «Терапевтический мониторинг варфарина: 70% времени в терапевтическом диапазоне лучше, что мы можем сделать?» [12]. Представленные в публикации цифры неутешительны: значение TTR в большинстве проанализированных публикаций оказалось на уровне 37–63,5%. В то же время нахождение МНО вне терапевтического диапазона не просто не обеспечивает положительный лечебный эффект, но повышает риск развития геморрагических осложнений, в т. ч. фатальных [13].

На фоне проведения продленной антикоагулянтной терапии эпизодов легочной эмболии не наблюдали ни в одной из групп. Среди пациентов, получавших ривароксабан, рецидив ВТ был выявлен в одном случае (0,7%, 95% ДИ: 0,1–3,8%), а у больных, принимающих варфарин, – в трех случаях (3,1%, 95% ДИ: 1,1–8,8%, $p = 0,34$)

Известно, что частота возникновения больших кровотечений на фоне использования варфарина составляет 2,1% на протяжении первых 3 мес. терапии (что соответствует 8,4% в год) и уменьшается до 2,7% в год в отдаленном периоде. При этом частота развития наиболее опасных внутричерепных кровоизлияний достигает 1,48% в течение первых 3 мес. использования препарата и далее уменьшается до 0,65% в год [14]. В то же время леталь-

ность при больших кровотечениях, ассоциированных с АВК, по данным ряда авторов, может составлять 9,1–11,3% и увеличиваться до 45% при внутричерепной локализации [14–16]. В рамках одного систематического обзора было показано, что у пациентов, принимающих АВК не менее 3 мес., большие кровотечения возникают с частотой 0,2% случаев в год, из которых 11,3% случаев завершаются летальным исходом. В то же время ежегодная частота развития повторных эпизодов ВТЭО после завершения антикоагулянтной терапии находится в пределах 0,3% с летальностью 3,6% [16]. Таким образом, летальность от кровотечения на фоне использования АВК превосходит таковую при возникновении рецидива ВТЭО после отмены препаратов, что является мощным сдерживающим фактором для проведения продленного лечения, даже несмотря на высокий риск возникновения рецидива тромботических событий, достигающего 40% на протяжении 10 лет [17].

Метаанализы показали, что группа НОАК характеризуется пониженным риском развития больших кровотечений по сравнению с АВК, в особенности при терапии ВТЭО

Одним из путей для повышения безопасности продленной антикоагулянтной терапии является широкое использование НОАК. Все препараты из названной группы в рамках выполненных клинических исследований III фазы оказались не менее эффективны и более безопасны при лечении ВТЭО по сравнению с традиционной схемой применения НМГ и АВК [18]. Последующие метаанализы показали, что группа НОАК характеризуется пониженным риском развития больших кровотечений по сравнению с АВК, в особенности при терапии ВТЭО [19]. Аналогичное преимущество было продемонстрировано в отношении риска развития внутричерепных кровоизлияний и летальных кровотечений [20, 21].

Что касается препарата ривароксабан, то выполненное исследование EINSTEIN показало улучшенный профиль безопасности по сравнению с НМГ/АВК при терапии ВТЭО: частота регистрации больших кровотечений на фоне применения ривароксабана была в 2 раза ниже (1,0 против 1,7% при использовании традиционной схемы лечения, $p < 0,002$) [9]. Более того, последующий анализ полученных результатов продемонстрировал, что та небольшая доля больших кровотечений, возникших на фоне приема ривароксабана, отличалась меньшей тяжестью, пониженной летальностью (7,5 против 11,1%) и требовала меньшего количества лечебных мероприятий по сравнению с таковыми, наблюдавшимися на фоне применения АВК [22]. Аналогичные цифры были получены в рамках проспективного наблюдательного исследования XALIA, которое продемонстрировало частоту возникновения больших кровотечений на уровне 0,7% (без летальных исходов) при использовании ривароксабана против 2,3% (0,1% фатальных геморрагий) на фоне стандартной терапии [23].

Таблица 4. Сравнение результатов настоящего исследования с ранее опубликованными работами

Параметр	Собственные данные	EINSTEIN [9]	XALIA [23]
Рецидив ВТЭО (%)	0,7	2,1	1,4
Большое кровотечение (%)	0	1,0	0,7
Любое зарегистрированное кровотечение (%)	10,2	9,4	11,4

Сравнение полученных нами данных с результатами исследований EINSTEIN и XALIA обнаруживает высокую сопоставимость результатов, что отражено в *таблице 4*.

При этом следует учесть различия в определении «клинически значимого» и «малого» кровотечения, поэтому для сравнительного анализа результатов мы предлагаем использовать обобщенную частоту геморрагических осложнений, включающую любое зарегистрированное кровотечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают более высокую безопасность использования ривароксабана в рамках продленной терапии ВТ, в т. ч. сверх стандартных 3–6 мес. и согласуются с данными ранее опубликованных исследований ривароксабана у пациентов с ВТЭО.



ЛИТЕРАТУРА

- Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *The American journal of medicine*, 2004, 117(1): 19-25.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction algorithm (QThrombosis) to estimate future risk of venous thromboembolism: prospective cohort study. *BMI*, 2011, 343: d4656.
- Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrom J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2007, 5(4): 692-9.
- Spencer FA, Emery C, Lessard D, Anderson F, Emani S, Aragam J, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *Journal of general internal medicine*, 2006, 21(7): 722-7.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, Blaivas A, Jimenez D, Bounameaux H, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*, 2016, 149(2): 315-52.
- Van Es J, Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Buller HR. How to prevent, treat, and overcome current clinical challenges of VTE. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2011, 9(Suppl 1): 265-74.
- Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): 75-47S.
- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений, *Флебология*, выпуск 2, 2015, 9(4): 2-52. / Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian Clinical Recommendations on Diagnostics, Therapy, and Prevention of Venous Thromboembolic Complications, *Flebologia*, issue 2, 2015, 9(4): 2-52.
- Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M 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. *The Lancet. Haematology*, 2014, 1(1): e37-46.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihe-mostatic medicinal products in non-surgical patients. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2005, 3(4): 692-4.
- Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMI*, 2011, 342: d3036.
- Lader E, Martin N, Cohen E, Meyer M, Reiter P, Dimova A et al. Warfarin therapeutic monitoring: is 70% time in the therapeutic range the best we can do? *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 2012, 37(4): 375-7.
- Mearns ES, Kohn CG, Song JS, Hawthorne J, Meng J, White CM et al. Meta-analysis to assess the quality of international normalized ratio control and associated outcomes in venous thromboembolism patients. *Thrombosis research*, 2014, 134(2): 310-9.
- Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Annals of internal medicine*, 2003, 139(11): 893-900.
- Punthakee X, Doobay J, Anand SS. Oral-anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Thrombosis research*, 2002., 108(1): 31-6.
- Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Annals of internal medicine*, 2010, 152(9): 578-89.
- Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, Pengo V, Bernardi E, Pesavento R. et al. The risk of recurrent venous thromboembolism after discontinuing anticoagulation in patients with acute proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism. A prospective cohort study in 1,626 patients. *Haematologica*, 2007, 92(2): 199-205.
- Roussin A. Effective management of acute deep vein thrombosis: direct oral anticoagulants. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 2015, 34(1): 16-29.
- Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Pekler G, Mushiye S, Pastori LJ et al. New oral anticoagulants in patients with cancer: current state of evidence. *American journal of therapeutics*, 2015, 22(6): 460-8.
- Skaistis J, Tagami T. Risk of Fatal Bleeding in Episodes of Major Bleeding with New Oral Anticoagulants and Vitamin K Antagonists: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS one*, 2015, 10(9): e0137444.
- Caldeira, D, Barra M, Pinto FJ, Ferreira JJ, Costa J. Intracranial hemorrhage risk with the new oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 2015, 262(3): 516-22.
- Eerenberg ES, Middeldorp S, Levi M, Lensing AW, Büller HR. Clinical impact and course of major bleeding with rivaroxaban and vitamin K antagonists. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 2015, 13(9): 1590-6.
- Agno 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. *The Lancet. Haematology*, 2016, 3(1): e12-21.