

## ПРОДЛЕННАЯ АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ ТРОМБОЭМБОЛИЮ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Н.М. Воробьева<sup>1</sup>, Е.П. Панченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение – Российский геронтологический научно-клинический центр: 129226, г. Москва, ул. 1-я Леонова, д. 16

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, г. Москва, 3-я Черепковская, д. 15А

### Информация об авторах:

**Воробьева Наталья Михайловна** – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории сердечно-сосудистого старения, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, обособленное структурное подразделение – Российский геронтологический научно-клинический центр; тел.: +7 (499) 187–12–54; e-mail: [natalyavorobjeva@mail.ru](mailto:natalyavorobjeva@mail.ru)

**Панченко Elizaveta Pavlovna** – д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 150–44–19; e-mail: [lizapanchenko@mail.ru](mailto:lizapanchenko@mail.ru)

### Резюме

В обзорной статье обсуждаются возможности продления антикоагулянтной терапии после завершения основного курса лечения антикоагулянтами у пациентов, переживших тромбоз эмболию легочной артерии. Рассмотрены результаты рандомизированных исследований RE-MEDY и RE-SONATE с дабигатраном, EINSTEIN-Extension с ривароксабаном и AMPLIFY-Extension с апиксабаном, в которых оценили целесообразность, эффективность и безопасность продления антикоагулянтной терапии пероральными антикоагулянтами прямого действия по сравнению с плацебо или варфарином. Также приводятся результаты исследований ASPIRE и WARFASA, в которых изучили возможности использования для продленного лечения низких доз аспирина в сравнении с плацебо. Подробно рассмотрены результаты исследования EINSTEIN CHOICE, в котором сравнили продленную терапию двумя дозами ривароксабана (10 или 20 мг 1 раз в день) с низкими (100 мг/сут) дозами аспирина и между собой. Полученные данные указывают на то, что обе дозы ривароксабана существенно превосходят аспирин по эффективности и снижают риск рецидивов венозных тромбозов соответственно на 74 и 66% без значимого увеличения риска кровотечения.

**Ключевые слова:** тромбоз эмболия легочной артерии, венозные тромбоз эмболические осложнения, антикоагулянты, ривароксабан, аспирин, продленная терапия

Для цитирования: Воробьева Н.М., Панченко Е.П. Продленная антикоагулянтная терапия у пациентов, переживших тромбоз эмболию легочной артерии. *Атеротромбоз*. 2018; 2: 36-45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-36-45>

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

## EXTENDED ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS, WHO SURVIVED PULMONARY EMBOLISM

Natalia M. Vorobieva<sup>1</sup>, Elizaveta P. Panchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University», of the Ministry of Health of Russia, a separate structural subdivision – Russian Gerontological Research and Clinical Center; 16 Pervaya Leonova Str., 129226, Moscow

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 15A Tretia Cherepkovskaya Str., Moscow, 121552

### Author credentials:

**Vorobieva Natalia Mikhailovna** – Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Cardiovascular Aging Research Laboratory, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of

Russia, a separate structural subdivision – Russian Gerontological Research and Clinical Center; +7 (499) 187–12–54; e-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

**Panchenko Elizaveta Pavlovna** – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (495) 150–44–19; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

## Abstract

The review article discusses the options to extend anticoagulant therapy after completing the main anticoagulant therapy course in patients, who survived pulmonary embolism. It presents the results of randomized RE-MEDY and RE-SONATE studies of dabigatran, EINSTEIN-Extension study of rivaroxaban and AMPLIFY-Extension study of apixaban, which evaluated the feasibility, efficacy and safety of extended anticoagulant therapy with direct acting oral anticoagulants compared with placebo or warfarin. The article also provides the results of ASPIRE and WARFASA studies, which evaluated the possibility of using low-dose aspirin vs. placebo for the extended treatment. The authors reviewed in details the results of EINSTEIN CHOICE study, in which they compared the extended therapy with two doses of rivaroxaban (10 or 20 mg once a day) versus low (100 mg/day) doses of aspirin and against each other. The data obtained indicate that both doses of rivaroxaban significantly exceed aspirin in efficacy and reduce the risk of recurrent venous thrombosis by 74 and 66%, respectively, without significantly increasing the risk of bleeding.

**Keywords:** pulmonary embolism, venous thromboembolic complications, anticoagulants, rivaroxaban, aspirin, extended therapy

For citing: Vorobieva N.M., Panchenko E.P. Extended anticoagulant therapy in patients, who survived pulmonary embolism. *Atherothrombosis*. 2018; 2: 36–45. DOI: <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2018-2-36-45>

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest regarding the publication of this article.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – распространенное заболевание, в подавляющем большинстве случаев являющееся осложнением тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей или малого таза. Тромбоэмболию легочной артерии и тромбоз глубоких, а также поверхностных вен принято называть венозными тромбоэмболическими осложнениями (ВТЭО). В зарубежных эпидемиологических исследованиях [1–2] ежегодная частота ТЭЛА достигала 70 случаев на 100 000 населения. По данным статистических отчетов Министерства здравоохранения Российской Федерации [3], в нашей стране ежегодно регистрируют около 80 000 новых эпизодов ВТЭО, при этом частота ТЭЛА составляет 35–40 случаев на 100 000 человек. Тромбоэмболия легочной артерии является потенциально жизнеугрожающим состоянием, обычно требует стационарного лечения и может рецидивировать [4]. В течение многих лет в структуре причин смерти от сердечно-сосудистой патологии ТЭЛА уверенно сохраняет за собой

третье место после инфаркта миокарда и инсульта [5].

Антикоагулянтная терапия является основой лечения острого эпизода ТЭЛА и показана всем пациентам при отсутствии противопоказаний. В соответствии с российскими рекомендациями [3], лечение должно осуществляться терапевтическими дозами нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярного гепарина (НМГ), фондапаринукса натрия, антагонистов витамина К (АВК), новых или прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) (апикабана, дабигатрана этексилата [далее – дабигатран], ривароксабана). Первоначально возможно парентеральное введение лечебных доз НФГ, НМГ или фондапаринукса натрия. В последующем для длительного лечения следует выбрать один из следующих режимов антикоагуляции: 1) переход с парентерального введения лечебных доз антикоагулянтов на прием АВК с целевыми значениями международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0, при этом длительность совместного применения АВК

и парентеральных антикоагулянтов должна составлять как минимум 5 дней; 2) переход на пероральный прием лечебной дозы дабигатрана (150 мг 2 раза в день) как минимум после 5-дневного парентерального введения антикоагулянтов. Альтернативой парентеральным антикоагулянтам является пероральный прием лечебных доз апиксабана (10 мг 2 раза в день в первые 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день) или ривароксабана (15 мг 2 раза в день в первые 3 недели, далее 20 мг 1 раз в день) с первого дня лечения эпизода ТЭЛА или переход на эти лекарственные средства в первые 2 суток после начатого введения парентеральных антикоагулянтов.

Стандартная продолжительность антикоагулянтной терапии после острого эпизода ТЭЛА должна составлять, по крайней мере, 3 месяца. Однако многим больным ТЭЛА такой продолжительности лечения может оказаться недостаточно. Поскольку целью продления антикоагулянтной терапии свыше 3 месяцев является профилактика рецидивов ВТЭО, то продлевать лечение целесообразно у пациентов с высоким риском рецидива ВТЭО и низким риском кровотечения после индивидуальной оценки соотношения «риск/польза». Для продленного лечения ТЭЛА могут быть назначены АВК, дабигатран, ривароксабан или апиксабан. В качестве альтернативы пероральным антикоагулянтам у отдельных пациентов возможно использование аспирина.

Возможности использования ППОАК для продленного лечения больных ВТЭО были изучены в рандомизированных клинических исследованиях RE-MEDY, RE-SONATE, EINSTEIN-Extension и AMPLIFY-Extension. Во всех исследованиях больные ТЭЛА составляли приблизительно 1/3 обследуемых, у остальных 2/3 пациентов имел место ТГВ без клинических признаков ТЭЛА. Пациентов включали в исследования только после завершения основного курса лечения антикоагулянтами,

длительность которого варьировала от 3 до 12 месяцев (в зависимости от исследования).

Дабигатран сравнили с варфарином или плацебо в двух различных исследованиях. В исследовании RE-MEDY [6], в котором участвовали 2 856 пациентов, сравнили лечение дабигатраном 150 мг 2 раза в день и варфарином (МНО 2,0–3,0) в течение 18–36 месяцев. Эффективность дабигатрана в отношении профилактики симптомного рецидива ВТЭО или смерти, обусловленной ВТЭО, не уступала таковой варфарина (относительный риск [ОР] 1,44; 95% доверительный интервал [ДИ] 0,78–2,64;  $p = 0,01$  для гипотезы о том, что дабигатран не хуже варфарина). Частота большого кровотечения оказалась в 2 раза ниже в группе дабигатрана и составила 0,9 и 1,8% соответственно (ОР 0,52; 95% ДИ 0,27–1,02).

В исследовании RE-SONATE [6] 1 353 пациента принимали дабигатран 150 мг 2 раза в день или плацебо в течение 6 месяцев после основного курса антикоагулянтной терапии. Лечение дабигатраном было ассоциировано со снижением риска симптомного рецидива ВТЭО или необъяснимой смерти на 92% (ОР 0,08; 95% ДИ 0,02–0,25), при этом частота большого кровотечения составила 0,3% в группе дабигатрана против 0% в группе плацебо; большое или клинически значимое малое кровотечение произошло соответственно у 5,3 и 1,8% пациентов (ОР 2,92; 95% ДИ 1,52–5,60).

В исследовании EINSTEIN-Extension [7] у 1 196 пациентов с первым эпизодом ВТЭО сравнили дополнительный курс лечения ривароксабаном (20 мг 1 раз в день) и плацебо в течение 6–12 месяцев. Терапия ривароксабаном оказалась значительно эффективнее плацебо и способствовала снижению риска рецидива ВТЭО на 82% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,09–0,39). Нефатальное большое кровотечение произошло у 0,7% пациентов в группе ривароксабана против 0% в группе плацебо ( $p = 0,11$ ). Суммарная частота больших или клинически значимых

малых кровотечений составила соответственно 6,0 и 1,2% (ОР 5,19; 95% ДИ 2,3–11,7).

В исследовании AMPLIFY-Extension [8] с участием 2 486 больных ВТЭО сравнили 2 дозы апиксабана (2,5 или 5 мг 2 раза в день) между собой и с плацебо. Длительность лечения составила 12 месяцев. Частота симптомного рецидива ВТЭО или ассоциированной с ВТЭО смерти составила 8,8% в группе плацебо, 1,7% – в группе апиксабана 2,5 мг (ОР 0,19 против плацебо; 95% ДИ 0,11–0,33) и 1,7% – в группе апиксабана 5 мг (ОР 0,20 против плацебо; 95% ДИ 0,11–0,34). Таким образом, обе дозы апиксабана подтвердили свою эффективность и продемонстрировали снижение риска рецидива ВТЭО или смерти, связанной с ВТЭО, на 81 и 80% (для дозы 2,5 и 5 мг соответственно) по сравнению с плацебо. Частота большого кровотечения составила 0,5% в группе плацебо, 0,2% – в группе апиксабана 2,5 мг и 0,1% – в группе апиксабана 5 мг. Большое или клинически значимое малое кровотечение произошло соответственно у 2,7, 3,2 (ОР 1,20 против плацебо; 95% ДИ 0,69–2,10) и 4,3% (ОР 1,62 против плацебо; 95% ДИ 0,96–2,73) пациентов.

Данные, полученные во всех исследованиях, однородны и свидетельствуют о том, что по сравнению с плацебо ППОАК чрезвычайно эффективны и снижают риск рецидива ВТЭО и связанной с ВТЭО смерти на 80–92%, но при этом увеличивают риск больших или клинически значимых малых кровотечений. По этой причине терапию антикоагулянтами следует продлевать пациентам с высоким риском рецидива ВТЭО и низким риском кровотечения. Также в процессе лечения следует периодически переоценивать соотношение «риск/польза» и продолжать антикоагулянтную терапию до тех пор, пока риск рецидива ВТЭО преобладает над риском кровотечения.

Несмотря на высокую эффективность продленной антикоагулянтной терапии в отношении профилактики рецидивов ВТЭО,

обеспокоенность по поводу высокого риска кровотечений часто приводит к отказу от продолжения лечения более 6–12 месяцев. Возможности снижения риска кровотечений при продленном лечении ВТЭО связаны с использованием более низких доз антикоагулянтов и назначением аспирина вместо перорального антикоагулянта [9–12].

Так, результаты ранее выполненных исследований ASPIRE [11] и WARFASA [12] продемонстрировали приемлемую эффективность низких доз аспирина для продленного лечения больных ВТЭО. В обоих исследованиях, включивших суммарно 1 224 пациента, сравнили терапию аспирином в дозе 100 мг/сут и плацебо. Продолжительность лечения составила  $\geq$  24 месяцев в WARFASA и 4 года в ASPIRE. Продленная терапия аспирином была ассоциирована с сокращением риска рецидива ВТЭО на 30–35% по сравнению с плацебо. Частота больших или клинически значимых малых кровотечений оказалась невысокой и составила 1,7% в ASPIRE и 1,0% в WARFASA. Несмотря на то что эффективность аспирина для вторичной профилактики ВТЭО ожидаемо оказалась в два раза ниже, чем ППОАК, однако и риск кровотечений на фоне приема аспирина был достаточно низким, что все же допускает назначение аспирина отдельным пациентам (например, при невозможности приема или наличии противопоказаний к ППОАК).

В 2017 г. были опубликованы результаты исследования EINSTEIN CHOICE [13], в котором у больных ВТЭО, завершивших основной 6–12-месячный курс лечения антикоагулянтами, сравнили продленную терапию ривароксабаном (10 или 20 мг 1 раз в день) и аспирином 100 мг/сут. Это рандомизированное двойное-слепое исследование III фазы было спланировано для проверки гипотезы о том, что каждая доза ривароксабана превосходит аспирин в отношении первичной конечной точки эффективности. Вторичная цель исследования заключалась

в сравнении эффективности и безопасности двух доз ривароксабана между собой.

В исследование включали пациентов в возрасте  $\geq 18$  лет с объективно подтвержденным симптомным проксимальным ТГВ или ТЭЛА, завершивших основной 6–12-месячный курс лечения АВК или одним из ППОАК (дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном или эдоксабаном) и не прерывавших лечение более чем на 7 дней до момента рандомизации. Не включали пациентов с наличием противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии, потребностью в назначении антиагрегантов или терапевтических доз антикоагулянтов, клиренсом креатинина  $< 30$  мл/мин и заболеваниями печени, ассоциированными с коагулопатией.

Пациентов рандомизировали в исследование в группы ривароксабана 20 мг, ривароксабана 10 мг и аспирина в соотношении 1:1:1 спустя как минимум 24 ч после приема последней дозы ППОАК или при значениях МНО  $< 2,5$  (в случаях терапии АВК). Запланированная продолжительность приема лекарственного препарата исследования была 12 месяцев, однако пациенты, которые подверглись рандомизации после достижения необходимого количества первичных конечных точек эффективности, лечились в течение, по крайней мере, 6 месяцев.

Первичной конечной точкой эффективности была комбинация симптомных рецидивов ВТЭО и необъяснимой смерти, в качестве возможной причины которой нельзя было исключить ТЭЛА. Рецидивы ВТЭО включали фатальные и нефатальные эпизоды ТЭЛА и ТГВ. Другими конечными точками эффективности были инфаркт миокарда, ишемический инсульт, системные эмболии, венозный тромбоз другой локализации (кроме ТГВ нижних конечностей) и смерть от любой причины.

Первичной конечной точкой безопасности считали большое кровотечение. Другими

конечными точками безопасности были клинически значимое малое кровотечение, комбинация большого или клинически значимого малого кровотечения и малое кровотечение, которое привело к прерыванию приема препарата исследования более чем на 14 дней.

В период с марта 2014 г. по март 2016 г. в исследование отобрали 3 396 пациентов из 244 медицинских центров в 31 стране. После исключения пациентов, не получивших препарат исследования ( $n = 31$ ), в анализ по намерению лечить (intention-to-treat) включили 3 365 больных. Исходные характеристики пациентов трех групп были сопоставимы (табл. 1).

События первичной конечной точки эффективности возникли у 17 из 1 107 пациентов (1,5%) в группе ривароксабана 20 мг, у 13 из 1 127 пациентов (1,2%) в группе ривароксабана 10 мг и у 50 из 1 131 пациента (4,4%) в группе аспирина. Частота фатальных рецидивов ВТЭО составила соответственно 0,2, 0 и 0,2% (табл. 2). Обе дозы ривароксабана значительно превосходили аспирин по эффективности и снижали риск рецидива ВТЭО на 66 и 74% (ОР 0,34 для 20 мг ривароксабана против аспирина (95% ДИ 0,20–0,59); ОР 0,26 для 10 мг ривароксабана против аспирина (95% ДИ 0,14–0,47);  $p < 0,001$  для обоих сравнений). При сравнении между собой двух доз ривароксабана ОР составил 1,34 для ривароксабана 20 мг против 10 мг (95% ДИ 0,65–2,75;  $p = 0,42$ ). Похожие результаты были получены и для других конечных точек эффективности (табл. 2).

В группе аспирина частота рецидивов ВТЭО была 3,6% у пациентов со спровоцированным эпизодом ВТЭО (т.е. связанным с воздействием известного фактора риска, такого как оперативное вмешательство, травма или госпитализация) и 5,6% у пациентов с неспровоцированным (идиопатическим) эпизодом ВТЭО (табл. 3). Частота рецидивов ВТЭО у больных со спровоцированным или неспровоцированным эпизодом была ниже в группе ривароксабана 20 мг

**ТАБЛИЦА 1. Исходные характеристики пациентов**  
**TABLE 1. Baseline patient characteristics**

ПОКАЗАТЕЛЬ	РИВАРОКСАБАН		АСПИРИН 100 МГ N = 1 131
	20 МГ N = 1 107	10 МГ N = 1 127	
Мужской пол, n (%)	602 (54,4)	620 (55)	643 (56,9)
Возраст, годы: M ± SD Me (25–75%)	57,9 ± 14,7 59 (48–69)	58,8 ± 14,7 60 (48–69)	58,8 ± 14,7 60 (48–69)
Масса тела (кг), n (%): <70 70–90 >90	276 (24,9) 471 (42,5) 360 (32,5)	283 (25,1) 480 (42,6) 364 (32,3)	277 (24,5) 508 (44,9) 346 (30,6)
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), n (%): <30 ≥30	712 (64,3) 394 (35,6)	751 (66,6) 376 (33,4)	756 (66,8) 375 (33,2)
Клиренс креатинина (мл/мин), n (%): <30 30–50 50–80 ≥80	1 (0,1) 40 (3,6) 279 (25,2) 787 (71,1)	2 (0,2) 49 (4,3) 302 (26,8) 774 (68,7)	1 (0,1) 63 (5,6) 277 (24,5) 790 (69,8)
Диагноз, n (%): Изолированный ТГВ Изолированная ТЭЛА ТГВ + ТЭЛА Бессимптомный или неподтвержденный эпизод ВТЭО	565 (51) 381 (34,4) 155 (14) 6 (0,5)	565 (50,1) 381 (33,8) 179 (15,9) 2 (0,2)	577 (51) 366 (32,4) 181 (16) 7 (0,6)
Классификация эпизода ВТЭО, n (%): Спровоцированный Неспровоцированный	666 (60,2) 441 (39,8)	647 (57,4) 480 (42,6)	663 (58,6) 468 (41,4)
Известная тромбофилия, n (%)	79 (7,1)	74 (6,6)	70 (6,2)
Эпизод ВТЭО в анамнезе, n (%)	198 (17,9)	197 (17,5)	194 (17,2)
Активное злокачественное новообразование, n (%)	25 (2,3)	27 (2,4)	37 (3,3)
Продолжительность лечения (дни), Me (25–75%)	349 (189–362)	353 (190–362)	350 (186–362)
Продолжительность лечения (мес. 0), n (%): 6 9–11 12	206 (18,6) 229 (20,7) 672 (60,7)	209 (18,5) 240 (21,3) 678 (60,2)	212 (18,7) 238 (21) 681 (60,2)

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения.

(1,4 и 1,8% соответственно) и 10 мг (0,9 и 1,5% соответственно), чем в группе аспирина.

Большое кровотечение произошло у 6 пациентов (0,5%) в группе ривароксабана 20 мг, у 5 пациентов (0,4%) в группе ривароксабана

10 мг и у 3 пациентов (0,3%) в группе аспирина (табл. 4). Клинически значимое малое кровотечение возникло у 30 пациентов (2,7%) в группе ривароксабана 20 мг, у 22 пациентов (2,0%) в группе ривароксабана 10 мг и у 20 пациентов

**ТАБЛИЦА 2. Эффективность продленного лечения**  
**TABLE 2. The efficacy of extended treatment**

ИСХОД	РИВАРОКСАБАН		АСПИРИН 100 МГ N = 1 131	РИВА 20 МГ ПРОТИВ АСПИРИНА ОР (95% ДИ) *	РИВА 10 МГ ПРОТИВ АСПИРИНА ОР (95% ДИ) *	РИВА 20 МГ ПРОТИВ 10 МГ	
	20 МГ N = 1 107	10 МГ N = 1 127				ОР (95% ДИ)	P
<b>Первичная конечная точка эффективности</b>							
Рецидив ВТЭО, n (%):	17 (1,5)	13 (1,2)	50 (4,4)	0,34 (0,20–0,59)	0,26 (0,14–0,47)	1,34 (0,65–2,75)	0,42
ТГВ	9 (0,8)	7 (0,6)	29 (2,6)				
ТЭЛА	6 (0,5)	5 (0,4)	19 (1,7)				
ТГВ + ТЭЛА	0	1 (0,1)	0				
Фатальный эпизод ВТЭО	2 (0,2)	0	2 (0,2)				
<b>Другие конечные точки эффективности</b>							
Первичная конечная точка, ИМ, инсульт или СЭ, n (%):	19 (1,7)	18 (1,6)	56 (5,0)	0,34 (0,20–0,57)	0,32 (0,19–0,54)	1,08 (0,57–2,06)	0,80
ИМ	1 (0,1)	0	4 (0,4)				
Инсульт	2 (0,2)	4 (0,4)	2 (0,2)				
СЭ	0	1 (0,1)	1 (0,1)				
Смерть от любых причин, n (%)	8 (0,7)	2 (0,2)	7 (0,6)				
Первичная конечная точка или смерть от любых причин, n (%)	23 (2,1)	15 (1,3)	55 (4,9)	0,42 (0,26–0,68)	0,27 (0,15–0,47)	1,57 (0,82–3,00)	0,18
Первичная конечная точка или эпизод ВТЭО другой локализации, n (%)	20 (1,8)	16 (1,4)	57 (5,0)	0,35 (0,21–0,58)	0,28 (0,16–0,48)	1,28 (0,66–2,46)	0,81
Первичная конечная точка, ИМ, инсульт, СЭ или эпизод ВТЭО другой локализации, n (%)	22 (2,0)	21 (1,9)	63 (5,6)	0,35 (0,22–0,57)	0,33 (0,20–0,54)	1,07 (0,59–1,95)	0,81

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозоэмболические осложнения; ИМ – инфаркт миокарда; СЭ – системные эмболии; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

\*  $p < 0,001$  для всех сравнений каждой дозы ривароксабана (20 и 10 мг) с аспирином.

(1,8%) в группе аспирина. Подобные результаты были получены и для комбинации большого и клинически значимого малого кровотечения. Малое кровотечение, которое привело к прерыванию приема препарата исследования более чем на 14 дней, случилось у 17 пациентов (1,5%) в группе ривароксабана 20 мг, у 12 пациентов (1,1%) в группе ривароксабана 10 мг и у 12 пациентов (1,1%) в группе аспирина.

Инфаркт миокарда, инсульт или системная эмболия возникли у 3 пациентов (0,3%)

в группе ривароксабана 20 мг, у 5 пациентов (0,4%) в группе ривароксабана 10 мг и у 7 пациентов (0,6%) в группе аспирина (табл. 2). Частота смертельных исходов от любой причины составила 0,7, 0,2 и 0,6% соответственно. В течение 30 дней после окончания приема препарата исследования симптомные рецидивы ВТЭО произошли у 2 пациентов (0,2%) в группе ривароксабана 20 мг, у 4 пациентов (0,4%) в группе ривароксабана 10 мг и у 6 пациентов (0,6%) в группе аспирина.

**ТАБЛИЦА 3. Эффективность и безопасность продленного лечения в зависимости от характеристик эпизода ВТЭО и продолжительности антикоагулянтной терапии до рандомизации**  
**TABLE 3. The safety and efficacy of extended treatment depending on the characteristics of the thromboembolic event and duration of anticoagulant therapy prior to randomization**

ПОКАЗАТЕЛЬ	РИВАРОКСАБАН 20 МГ N = 1 107		РИВАРОКСАБАН 10 МГ N = 1 127		АСПИРИН 100 МГ N = 1 131	
	РЕЦИДИВ ВТЭО	БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ	РЕЦИДИВ ВТЭО	БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ	РЕЦИДИВ ВТЭО	БОЛЬШОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ
Классификация эпизода ВТЭО, п/N (%): Спровоцированный Неспровоцированный	9/666 (1,4) 8/441 (1,8)	2/666 (0,3) 4/441 (0,9)	6/647 (0,9) 7/480 (1,5)	3/647 (0,5) 2/480 (0,4)	24/663 (3,6) 26/468 (5,6)	2/663 (0,3) 1/468 (0,2)
Эпизод ВТЭО в анамнезе, п/N (%): Да Нет	3/198 (1,5) 14/909 (1,5)	2/198 (1,0) 4/909 (0,4)	2/197 (1,0) 11/930 (1,2)	0/197 5/930 (0,5)	17/194 (8,8) 33/937 (3,5)	1/194 (0,5) 2/937 (0,2)
Продолжительность антикоагуляции до рандомизации (мес.), п/N (%): <9 ≥9	12/774 (1,6) 5/333 (1,5)	3/774 (0,4) 3/333 (0,9)	7/782 (0,9) 6/345 (1,7)	3/782 (0,4) 2/345 (0,6)	35/793 (4,4) 15/338 (4,4)	3/793 (0,4) 0/338

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения.

Таким образом, результаты исследования EINSTEIN CHOICE указывают на то, что у больных ВТЭО продленная терапия ривароксабаном (10 или 20 мг 1 раз в день) существенно превосходит по эффективности низкие (100 мг/сут) дозы аспирина и снижает риск рецидивов ВТЭО на 74 и 66% без значимого увеличения риска кровотечения.

Клинические стратегии продления антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО до сих пор окончательно не определены. Ранее упомянутые нами исследования показали, что по сравнению с плацебо терапия аспирином в дозе 100 мг/сут снижала риск рецидива ВТЭО на 32% [11–12], тогда как лечение ривароксабаном в дозе 20 мг – на 82% [7]. В исследовании EINSTEIN CHOICE ривароксабан сравнивали не с плацебо, а с аспирином, относительно которого снижение риска рецидива ВТЭО у получавших ривароксабан тоже было существенным и составило приблизительно 70%. При этом, в отличие от EINSTEIN-Extension, риск большого

и клинически значимого малого кровотечения в группах ривароксабана 10 и 20 мг в EINSTEIN CHOICE оказался низким и был сопоставим с таковым аспирина. Исследование EINSTEIN CHOICE также показало, что количество пациентов, которых необходимо пролечить ривароксабаном вместо аспирина в течение максимум 12 месяцев для предотвращения одного фатального или нефатального рецидива ВТЭО без увеличения риска кровотечения, составляет 30 для дозы 10 мг и 33 – для дозы 20 мг. Нужно отметить, что профилактика рецидива ВТЭО особенно важна у больных ТЭЛА, поскольку частота смерти от всех причин в течение первых 30 дней у них, по крайней мере, вдвое выше, чем у пациентов с ТГВ [14].

Исследование EINSTEIN CHOICE имеет несколько ограничений. Во-первых, пациентов, которым требовалось продленное лечение терапевтическими дозами антикоагулянтов, в исследование не включали. Поэтому остается неясным, насколько эффективно продленное



**ТАБЛИЦА 4. Безопасность продленного лечения**  
**TABLE 4. The safety of extended treatment**

ИСХОД	РИВАРОКСАБАН		АСПИРИН 100 МГ N = 1 131	РИВА 20 МГ ПРОТИВ АСПИРИНА ОР (95% ДИ)	РИВА 10 МГ ПРОТИВ АСПИРИНА ОР (95% ДИ)	РИВА 20 МГ ПРОТИВ 10 МГ ОР (95% ДИ)
	20 МГ N = 1 107	10 МГ N = 1 127				
<b>Первичная конечная точка безопасности</b>						
Большое кровотечение, п (%):	6 (0,5)	5 (0,4)	3 (0,3)	2,01	1,64	1,23
Фатальное	1 (0,1)	0	1 (0,1)	(0,50–8,04)	(0,39–6,84)	(0,37–4,03)
Нефатальное в критическую зону	4 (0,4)	2 (0,2)	1 (0,1)	p = 0,32	p = 0,50	p = 0,74
Нефатальное, не в критическую зону, но со снижением гемоглобина ≥ 2 г/дл или трансфузией ≥ 2 доз крови	1 (0,1)	3 (0,3)	1 (0,1)			
<b>Другие конечные точки безопасности</b>						
Большое или клинически значимое малое кровотечение, п (%)	36 (3,3)	27 (2,4)	23 (2,0)	1,59 (0,94–2,69) p = 0,08	1,16 (0,67–2,03) p = 0,60	1,37 (0,83–2,26) p = 0,21
Клинически значимое малое кровотечение, п (%)	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)	1,53 (0,87–2,69) p = 0,14	1,09 (0,59–2,00) p = 0,78	1,40 (0,81–2,43) p = 0,23
Малое кровотечение, п (%)	160 (14,5)	133 (11,8)	122 (10,8)	-	-	-
Малое кровотечение, которое привело к прекращению приема препарата исследования более чем на 14 дней, п (%)	17 (1,5)	12 (1,1)	12 (1,1)	1,44 (0,69–3,02) p = 0,33	0,99 (0,44–2,20) p = 0,96	1,46 (0,70–3,06) p = 0,31

ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

лечение ривароксабаном в дозе 10 мг для предупреждения рецидива ВТЭО у этих пациентов. Во-вторых, как и в EINSTEIN-Extension, в этом исследовании длительность продленного лечения не превышала 12 месяцев. Следовательно, для определения целесообразности, эффективности и безопасности более длительного лечения необходимы дополнительные исследования. В-третьих, исследование имело недостаточную статистическую мощность, чтобы подтвердить гипотезу о том, что эффективность ривароксабана в дозе 10 мг не уступает таковой в дозе 20 мг.

Таким образом, исследование EINSTEIN CHOICE показало, что продленное лечение ривароксабаном как в лечебной (20 мг), так

и в профилактической (10 мг) дозе значительно эффективнее аспирина (100 мг/сут) в отношении профилактики рецидивов ВТЭО при сопоставимом с аспирином риске большого кровотечения. Полученные данные серьезно нивелируют ценность результатов более ранних исследований с аспирином ASPIRE и WARFASA и предопределяют выбор ППОАК (в частности, ривароксабана), а не аспирина для продленного лечения у большинства пациентов с эпизодом ВТЭО. При этом использование аспирина все-таки возможно в качестве альтернативы ППОАК у отдельных пациентов, которые по разным причинам не могут или не хотят принимать ППОАК.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Silverstein M.D., Heit J.A., Mohr D.N. et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 585–593.
2. Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in western France. *Thromb Haemost.* 2000; 83: 657–660.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений. *Флебология.* 2015; 4 (2): 3–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology.* 2015; 4 (2): 3–52.] (In Russ).
4. Douketis J.D., Kearon C., Bates S. et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA.* 1998; 279: 458–462.
5. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet.* 2012; 379: 1835–1846.
6. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 709–718.
7. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2499–2510.
8. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013; 368: 699–708.
9. Ridker P.M., Goldhaber S.Z., Danielson E. et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1425–1434.
10. Kearon C., Ginsberg J.S., Kovacs M.J. et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003; 349: 631–639.
11. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K. et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1979–1987.
12. Becattini C., Agnelli G., Schenone A. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2012; 366: 959–1967.
13. Weitz J.I., Lensing A.W. A., Prins M.H. et al., for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2017; 376: 1211–1222.
14. Spencer F.A., Gore J.M., Lessard D. et al. Patient outcomes after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester Venous Thromboembolism Study. *Arch Intern Med.* 2008; 168: 425–430.

Поступила/Received 22.10.2018