



Хрыщанович В.Я.¹✉, Скобелева Н.Я.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

Систематический обзор и метаанализ эффективности и безопасности апиксабана и ривароксабана у пациентов с венозной тромбоемболией

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Хрыщанович В.Я. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы, анализ материалов и полученных данных, редактирование текста; Скобелева Н.Я. – обзор литературы, анализ материалов и полученных данных, написание статьи.

Подана: 24.12.2025

Принята: 06.03.2026

Контакты: vladimirkh197@gmail.com

Резюме

Введение. Прямые оральные антикоагулянты, включая апиксабан и ривароксабан, являются более предпочтительными для лечения венозной тромбоемболии (ВТЭ), нежели антагонисты витамина К. С целью оценки эффективности и безопасности апиксабана и ривароксабана при лечении ВТЭ был проведен метаанализ доступных сравнительных исследований.

Материалы и методы. Стратегия поиска предполагала селекцию всех исследований, опубликованных до 1 декабря 2025 года, в которых непосредственно сравнивали лечение ВТЭ апиксабаном и ривароксабаном. Оценивали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ) с использованием модели со случайным эффектом. Первичными критериями эффективности и безопасности были рецидив ВТЭ и большое или клинически значимое кровотечение соответственно. Вторичные критерии включали летальность от всех причин, внутричерепные и желудочно-кишечные кровотечения.

Результаты. В метаанализ было включено 15 обсервационных исследований, в которых сравнивали результаты лечения у 122 004 и 103 897 пациентов, принимавших соответственно апиксабан и ривароксабан. Сводный анализ по первичному критерию эффективности не обнаружил значимых различий между апиксабаном и ривароксабаном в частоте возникновения рецидива ВТЭ (ОШ: 0,89; 95% ДИ: 0,69–1,15, $I^2=55\%$). Анализ первичного критерия безопасности продемонстрировал существенное уменьшение риска больших кровотечений на фоне применения апиксабана по сравнению с ривароксабаном (ОР: 0,74; 95% ДИ: 0,69–0,79, $I^2=0\%$). На фоне приема апиксабана наблюдалась тенденция к уменьшению количества клинически значимых кровотечений (ОР: 0,51; 95% ДИ: 0,25–1,05, $I^2=48\%$). По показателям летальности, количеству внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений значимых различий между 2 препаратами обнаружено не было ($P>0,05$).

Заключение. Аликсабан продемонстрировал сопоставимую с ривароксабаном эффективность в профилактике рецидива ВТЭ и существенное уменьшение количества больших кровотечений. Для подтверждения полученных данных необходимо проведение крупных, хорошо спланированных исследований, сравнивающих 2 препарата.

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, антикоагулянты, ингибиторы фактора Ха, апиксабан, ривароксабан

Khryshchanovich V.¹✉, Skobeleva N.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Clinical Maternity Hospital of the Minsk Region, Minsk, Belarus

A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Apixaban versus Rivaroxaban in Venous Thromboembolism

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Khryshchanovich V. – study concept and design, literature review, analysis of materials and obtained data, text editing; Skobeleva N. – literature review, analysis of materials and obtained data, text writing.

Submitted: 24.12.2025

Accepted: 06.03.2026

Contacts: vladimirkh197@gmail.com

Abstract

Introduction. Direct-acting oral anticoagulants including apixaban and rivaroxaban are preferred over vitamin K antagonists for the treatment of venous thromboembolism (VTE). In order to evaluate the efficacy and safety of apixaban versus rivaroxaban in the treatment of VTE, a systematic review and a meta-analysis of available comparative studies were performed.

Materials and methods. We conducted an electronic search for studies that directly compared treatment with apixaban and rivaroxaban in adult patients with VTE from inception until December 2025. The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated and pooled using a random-effects model. The primary efficacy and safety outcomes were recurrent VTE (rVTE) and major or clinically relevant nonmajor bleeding events, respectively. Secondary outcomes included all-cause mortality, intracranial and gastrointestinal bleeding events.

Results. Fifteen observational studies were included in our meta-analysis, assessing 122,004 patients for apixaban and 103,897 for rivaroxaban. Pooling of data for our primary efficacy outcome showed no significant differences in rVTE between apixaban and rivaroxaban (OR: 0.89; 95% CI: 0.69–1.15, $I^2=55\%$). The analysis of our primary safety outcome showed a significantly lower risk of major bleeding with apixaban compared to rivaroxaban (OR: 0.74; 95% CI: 0.69–0.79, $I^2=0\%$). Apixaban was associated with trend towards decreasing clinically relevant non major bleeding (OR: 0.51; 95% CI: 0.25–1.05, $I^2=48\%$). No significant difference was found between apixaban and rivaroxaban in all-cause mortality and intracranial and gastrointestinal bleeding events ($P>0.05$).

Conclusion. Apixaban demonstrated comparable efficacy to rivaroxaban in preventing recurrent VTE, along with significant reduction in major bleeding. Given limitations of the existing evidence, further interventional studies comparing the two medicinal products are required to substantiate the findings obtained.

Keywords: venous thromboembolism, anticoagulants, factor Xa inhibitors, apixaban, rivaroxaban

■ ВВЕДЕНИЕ

Венозная тромбоемболия (ВТЭ), которая включает тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ТЭЛА), является одной из наиболее частых (после инфаркта миокарда и инсульта) причин сосудистой смертности во всем мире [1]. К серьезным последствиям перенесенного ТГВ относится посттромботический синдром (ПТС), симптомы и признаки которого через несколько лет можно выявить у 20–40% пациентов, а тяжелые формы ПТС с наличием венозных трофических язв обнаруживаются в 3–4% случаев [2]. Отдаленным исходом ТЭЛА у ~4% пациентов является хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХЛГ), которая ассоциирована с высокой степенью нетрудоспособности и в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% заболевших [3]. Как показал анализ проспективного регистра пациентов, кумулятивная частота рецидивов ВТЭ находилась на уровне 10% в течение первого года с момента первого тромботического события, через 5 лет увеличивалась до 20% и через 10 лет достигала 30% [4, 5]. Поэтому приоритетной клинической задачей при ведении пациентов с венозными тромбоемболическими осложнениями (ВТЭО) является эффективная профилактика повторных эпизодов ВТЭ.

Ключевым компонентом лечения ВТЭ является антикоагулянтная терапия, рекомендуемая длительность которой для пациентов с ТГВ и/или ТЭЛА составляет не менее 3 месяцев, когда риск развития раннего рецидива тромбоза стабилизируется на уровне 2–5 случаев на 100 человеко-лет [6]. Именно в течение указанного промежутка времени антикоагулянты должны быть назначены всем пациентам с ВТЭО при отсутствии противопоказаний. После трехмесячного курса антикоагуляции необходимость ее продления определяется балансом между риском рецидива ВТЭ на фоне отмены терапии и риском кровотечения в случае продолжения лечения [7].

Традиционно лечение ВТЭ подразделяют на 3 периода: начальный (первые 5–10 дней), длительный (до 3 месяцев) и продленный (>3 месяцев) [8]. В соответствии с международными рекомендациями нефракционированный и низкомолекулярный гепарины, фондапаринукс и прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются наиболее предпочтительными препаратами в остром периоде ВТЭ, в то время как для длительной и продленной терапии применяются ПОАК и варфарин. ПОАК, к которым относятся ингибиторы Ха фактора апиксабан, ривароксабан, эдоксабан и прямой ингибитор тромбина дабигатран, обладают сопоставимой эффективностью с антагонистами витамина К (АВК) и превосходят плацебо и аспирин при вторичной профилактике ВТЭ [9–11]. Кроме того, прием ПОАК не требует рутинного лабораторного мониторинга, подбора дозы и серьезных диетических ограничений. С другой стороны, применение АВК связано с более высоким (~1–3%) риском больших и смертельных



кровотечений. С учетом благоприятного соотношения риск – польза современные руководства рассматривают ПОАК в качестве основных антикоагулянтов для лечения пациентов с ВТЭ.

Как показал анализ 3 баз данных медицинского страхования США за 2016–2024 годы, 58% пациентов с ВТЭ принимали апиксабан, 25% – ривароксабан, 15% – варфарин и 1% – дабигатран или эдоксабан [12]. По данным Датского национального регистра за 2015–2017 годы, в 70% случаев ВТЭ назначали ривароксабан, в 16% – апиксабан, в 2% – АВК и дабигатран [13]. Вероятно, более частое использование апиксабана и ривароксабана в реальной клинической практике объясняется удобством применения этих препаратов для врача и пациента [14]. Согласно инструкции по медицинскому применению, началу лечения дабигатраном и эдоксабаном должна предшествовать гепаринотерапия, в то время как прием апиксабана и ривароксабана можно начинать сразу после подтверждения тромботического события.

Однако следует ли рассматривать апиксабан и ривароксабан в качестве равноценных препаратов для лечения ВТЭ? Так, результаты исследований EINSTEIN и AMPLIFY в части эффективности и безопасности ривароксабана и апиксабана оказались неоднородными: частота встречаемости рецидивов ВТЭ и кровотечений составила 2,1%, 1,0–1,7% и 2,3%, 0,6% соответственно [15, 16]. В последующем 2 сетевых метаанализа обнаружили меньшее количество клинически значимых и больших кровотечений на фоне продленной терапии апиксабаном, однако полученные данные не отличались высокой степенью достоверности [17, 18]. Последний метаанализ 6 ретроспективных исследований, в которых непосредственно сравнивали апиксабан и ривароксабан, продемонстрировал сопоставимую эффективность препаратов в части профилактики рецидива ВТЭ и меньший риск возникновения малых кровотечений в группе пациентов, принимавших апиксабан [19].

Опубликованные недавно результаты крупных обсервационных исследований, связанных со сравнительной оценкой эффективности и безопасности ПОАК, носят весьма противоречивый характер. По данным *Vea et al.*, в когорте 163 593 пациентов с ВТЭ применение апиксабана было связано с более низким риском рецидива ВТЭ и больших кровотечений по сравнению с ривароксабаном, в то время как *Fukasawa et al.* и *Tsai et al.* в азиатской популяции, *Trujillo-Santos et al.* у пожилых, *Anusim et al.* у пациентов с крайней степенью ожирения не обнаружили значимых различий [12, 20–23]. Антикоагуляция апиксабаном у пациентов с ВТЭ и раком желудочно-кишечного тракта сопровождалась меньшим количеством больших и клинически значимых кровотечений по сравнению с ривароксабаном, при этом частота возникновения рецидивов ВТЭ в обеих группах не отличалась [24]. С учетом вышеизложенного цель настоящего систематического обзора и метаанализа заключается в прямом сравнении результатов применения апиксабана и ривароксабана в реальной клинической практике и определении наиболее приемлемого препарата для лечения ВТЭ в общей популяции.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ подготовлены в соответствии с основными принципами руководств PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) и MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) [25, 26]. Стратегия поиска предполагала селекцию всех релевантных исследований

в наукометрических базах данных Pubmed, Web of Science, EMBASE и Cochrane Library, опубликованных в полнотекстовом варианте до 1 декабря 2025 года. Библиографический поиск осуществляли с использованием следующих ключевых терминов или их аббревиатур: apixaban, rivaroxaban, direct oral anticoagulant, factor Xa inhibitors, DOAC, NOAC, venous thromboembolism, deep vein thrombosis, pulmonary embolism, VTE, DVT, PE. Принимались во внимание библиографические ссылки из отобранных статей, наиболее близкие к изучаемой тематике. Исследования, не соответствующие цели настоящего систематического обзора, исключались из дальнейшего анализа посредством ознакомления с заголовками и резюме научных публикаций. Оставшиеся работы оценивались на предмет соответствия следующим критериям: 1) объект исследования – пациенты с диагнозом ВТЭ, получавшие антикоагулянтную терапию; 2) сравниваемые антикоагулянты – аликсабан vs ривароксабан; 3) клинические результаты лечения через ≥ 3 месяца (рецидив ВТЭ, кровотечение, летальность); 4) анализируемые исследования – клинические, когортные, наблюдательные и случай – контроль, опубликованные на английском языке в виде полнотекстовой статьи.

Авторы статьи независимо друг от друга производили выборку следующих данных: фамилия и инициалы первого соавтора, год публикации, дизайн и исходные характеристики исследования, вид антикоагуляции, количество наблюдений. Возможные расхождения в части полученных данных авторы разрешали посредством обсуждения и дополнительной проверки соответствующего источника информации. Для оценки уровня методологии включенных исследований использовали шкалу Ньюкасл – Оттава (NOS), в соответствии с которой их ранжировали на 2 категории: высокого (≥ 7 баллов) и низкого (< 7 баллов) качества [27, 28].

Первичными конечными точками исследования являлись рецидив ВТЭ и геморрагические осложнения в виде больших и клинически значимых кровотечений, согласно определению Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) [29, 30]. Вторичными конечными точками были летальность от всех причин, частота встречаемости внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений.

Статистическая гетерогенность оценивалась с помощью критерия χ^2 с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех включенных в метаанализ исследованиях. Значение $P < 0,1$ указывало на наличие статистически значимой гетерогенности. Также рассчитывался индекс гетерогенности I^2 . Для проведения статистического анализа использовали программу Review Manager v5.4.1 (Cochrane Collaboration, Копенгаген, Дания) [31].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Блок-схема отбора публикаций по PRISMA представлена на рис. 1. В процессе библиографического поиска было обнаружено 2418 литературных источников, из которых после удаления дубликатов осталось 2408. После ознакомления с заголовками и резюме 2148 публикаций оказались нерелевантными. Оставшиеся 260 полнотекстовых статей оценивались на приемлемость, в итоге из последующего анализа были исключены 245 работ, которые представляли собой обзор литературы, метаанализ, руководство ($n=80$), не имели группы сравнения ($n=48$), прямого сравнения аликсабана и ривароксабана ($n=93$) или оценивали пациентов с иной сердечно-сосудистой патологией ($n=24$). Последовательное изучение литературных ссылок в отобранных тематических статьях не выявило соответствия обозначенным выше критериям.

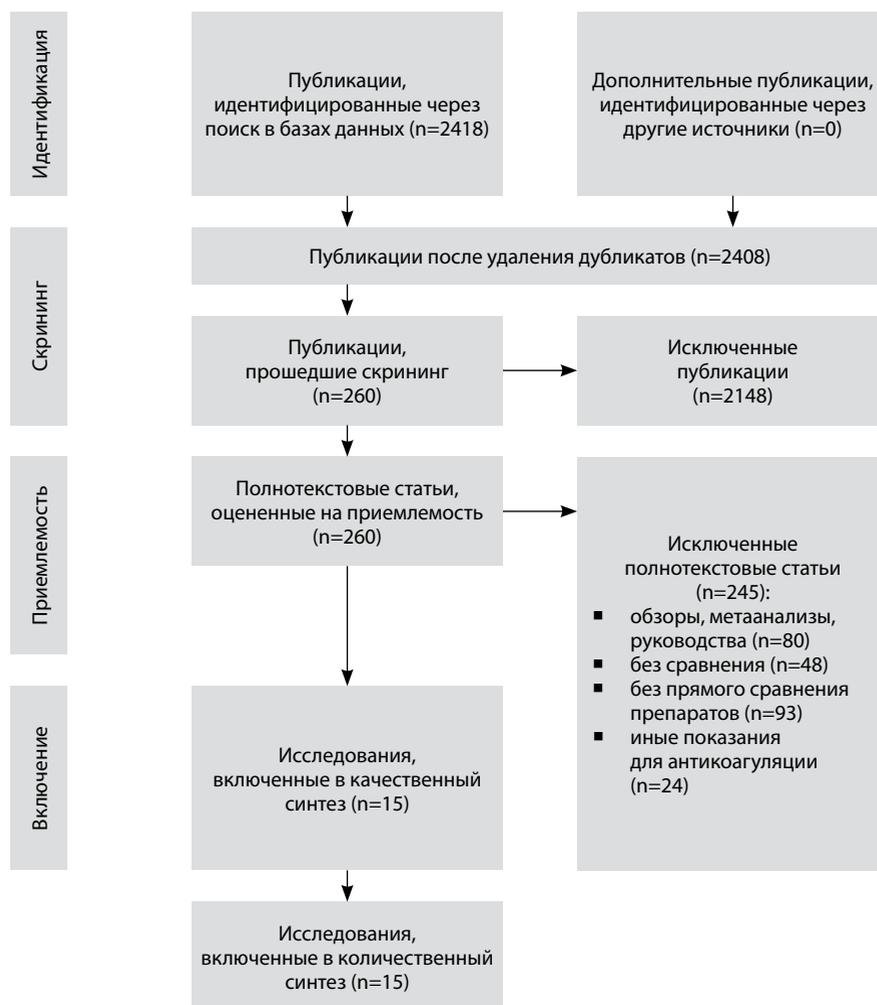


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций по PRISMA
Fig. 1. PRISMA flow diagram showing the articles selection

Таким образом, 15 оригинальных публикаций были признаны соответствующими для включения в метаанализ (табл. 1) [12, 13, 20–24, 32–39].

Результаты отобранных исследований были опубликованы в течение последних 8 лет (2018–2025) и включали всего 301 821 пациента, из которых 122 004 (40,4%) принимали апиксабан и 103 897 (34,4%) пациентов – ривароксабан. В 7 исследованиях, наряду с апиксабаном и ривароксабаном, проводилось прямое сравнение других ПОАК или варфарина [12, 20, 21, 32, 35, 37, 38]. По дизайну исследования распределились следующим образом: 12 – ретроспективные [12, 13, 20, 21, 23, 24, 32–35, 37, 39] и 3 – проспективные когортные [22, 36, 38]. Период наблюдения за клиническими результатами варьировал в пределах от 3 до 12 месяцев. По уровню методологии

12 исследований соответствовали категории высокого [12, 13, 20–23, 34–39] и 3 – категории низкого качества [24, 32, 33].

Несмотря на то что все исследования носили наблюдательный характер, в 9 из них исходные клинико-демографические характеристики пациентов, получавших апиксабан и ривароксабан, были сопоставимы (табл. 2) [12, 13, 20, 21, 33–35, 37, 38]. В работе Trujillo-Santos et al. изучались так называемые хрупкие пациенты с ВТЭ, соответствовавшие следующим критериям: возраст ≥ 75 лет, и/или клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин, и/или масса тела ≤ 50 кг [22]. Напротив, в статье Anusim et al. представлен сравнительный анализ лечения пациентов с ВТЭ и критической степенью ожирения (с индексом массы тела ≥ 40 кг/м²) [23]. В 4 исследованиях, наряду с терапевтической антикоагуляцией, не менее 25% пациентов принимали антиагреганты [22, 32, 36, 39], еще в 3 работах более чем в половине наблюдений встретились злокачественные новообразования [32, 36, 38]. В исследование Gundersen et al. были включены пациенты только с онко-ассоциированной ВТЭ (раком желудочно-кишечной локализации), ~80% из которых получали химиотерапию [24].

Таблица 1
Характеристика исследований, включенных в метаанализ
Table 1
Characteristics of included studies

Первый автор, год	Дизайн исследования	Источники данных, годы	Количество пациентов, n	Сравниваемые антикоагулянты	Период наблюдения	Конечные точки	NOS
Bea, 2025 [12]	Ретроспективное	Три базы данных медицинского страхования, 2016–2024	163 593	Апиксабан, ривароксабан, варфарин	3 месяца	Летальность от всех причин, рецидив ВТЭ, большое кровотечение	8
Sindet-Pedersen, 2018 [13]	Ретроспективное	Датский национальный регистр, 2015–2017	8187	Апиксабан, ривароксабан	6 месяцев	Летальность от всех причин, рецидив ВТЭ, клинически значимое, интракраниальное кровотечение, ЖКК	7
Fukasawa, 2022 [20]	Ретроспективное	Национальная госпитальная база данных, 2015–2020	6959	Апиксабан, ривароксабан, эдоксабан	6 месяцев	Рецидив ВТЭ, интракраниальное кровотечение, ЖКК	7
Tsai, 2022 [21]	Ретроспективное	Исследовательская база данных Чан Гун, 2012–2019	1480	Апиксабан, ривароксабан, дабигатран, эдоксабан	12 месяцев	Летальность от всех причин, рецидив ВТЭ, большое кровотечение	8
Trujillo-Santos, 2020 [22]	Проспективное	Регистр RIETE, 2013–2019	999	Апиксабан, ривароксабан	3 месяца	Летальность от всех причин, рецидив ВТЭ, большое кровотечение	9
Anusim, 2022 [23]	Ретроспективное	База данных сети больниц Бомонт, 2013–2020	499	Апиксабан, ривароксабан	3 месяца	Рецидив ВТЭ, большое, клинически значимое кровотечение	7

Окончание таблицы 1

Первый автор, год	Дизайн исследования	Источники данных, годы	Количество пациентов, n	Сравниваемые антикоагулянты	Период наблюдения	Конечные точки	NOS
Gundersen, 2025 [24]	Ретроспективное	Институт рака Уиншип, 2017–2021	300	Апиксабан, ривароксабан	6 месяцев	Рецидив ВТЭ, большое, клинически значимое кровотечение	6
Davis, 2018 [32]	Ретроспективное	Медицинский центр Ошнер, 2013–2015	37	Апиксабан, ривароксабан, дабигатран	6 месяцев	Рецидив ВТЭ, большое кровотечение	6
Howe, 2019 [33]	Ретроспективное	Госпиталь ветеранов в Индианаполисе, 2016–2017	262	Апиксабан, ривароксабан	3 месяца	Большое, клинически значимое кровотечение	6
Dawwas, 2019 [34]	Ретроспективное	Коммерческая база данных Truven Health MarketScan, 2014–2016	15 254	Апиксабан, ривароксабан	3 месяца	Рецидив ВТЭ, большое, малое кровотечение	8
Lutsey, 2019 [35]	Ретроспективное	Коммерческая база данных MarketScan, 2011–2016	83 985	Апиксабан, ривароксабан, варфарин	6 месяцев	Большое кровотечение	7
Bott-Kitslaar, 2019 [36]	Проспективное	Регистр клиники Мейо, 2013–2018	600	Апиксабан, ривароксабан	3 месяца	Рецидив ВТЭ, большое, клинически значимое кровотечение	9
Kushnir, 2019 [37]	Ретроспективное	Медицинский центр Монтефиоре, 2013–2017	366	Апиксабан, ривароксабан, варфарин	6 месяцев	Рецидив ВТЭ, большое, клинически значимое кровотечение	7
Houghton, 2020 [38]	Проспективное	Регистр клиники Мейо, 2013–2019	210	Апиксабан, ривароксабан, варфарин	3 месяца	Летальность от всех причин, рецидив ВТЭ, большое, клинически значимое кровотечение	9
Roupe, 2025 [39]	Ретроспективное	Шведский национальный регистр, 2014–2023	19 090	Апиксабан, ривароксабан	6 месяцев	Летальность от всех причин, рецидив ВТЭ, большое, интракраниальное кровотечение, ЖКК	9

Примечания: ВТЭ – венозная тромбоземболия; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение; NOS – шкала Ньюкасл – Оттава.

В табл. 3 приводятся сведения о клинических исходах лечения апиксабаном и ривароксабаном. В статьях Howe et al. и Lutsey et al. оценивалась только безопасность антикоагулянтной терапии [33, 35]. Еще в 7 исследованиях сообщается о показателях летальности от любых причин [12, 13, 21–23, 38, 39]. Информация по всем первичным конечным точкам была представлена в 4 публикациях [24, 36–38]. В анализируемых работах частота встречаемости рецидивов ВТЭ и больших кровотечений отличалась значительной вариабельностью как в группе лечения апиксабаном (0–4,5% и 0,7–7,4%), так и в группе пациентов, принимавших ривароксабан (0–5,1% и 0–14,3%).

Таблица 2
Исходные характеристики пациентов, n (%)
Table 2
Baseline data of patients, n (%)

Первый автор	Аликсабан				Ривароксабан					
	Пациенты	Возраст	Мужчины	ААТ	ХБП	Пациенты	Возраст	Мужчины	ААТ	ХБП
Bea [12]	95 734 (58)	71,9 (13,4)	40 917 (42,7)	9167 (9,6)	21 685 (22,7)	42 006 (25,7)	69,1 (14)	19 098 (45,5)	3365 (8)	6356 (15,2)
Sindet-Pedersen [13]	1504 (18)	70 (17,8)	740 (49,2)	228 (15,2)	58 (3,9)	6683 (82)	67 (17,1)	3658 (54,7)	862 (12,9)	183 (2,7)
Fukasawa [20]	1998 (28,7)	73,6 (13,5)	829 (41,5)	296 (14,8)	47 (2,4)	1592 (22,3)	71,4 (13,8)	700 (44)	207 (13)	41 (2,6)
Tsai [21]	265 (18)	69 (16,4)	115 (43,4)	49 (18,5)	85 (32,1)	1013 (68)	67 (15,6)	442 (43,6)	140 (13,8)	250 (24,7)
Trujillo-Santos [22]	288 (28,8)	80 (10)	101 (35)	72 (25)	135 (47)	711 (71,2)	78 (12)	288 (41)	196 (28)	278 (39)
Anusim, 2022 [23]	203 (40,7)	58,8 (14)	54 (26,6)	НД	НД	296 (59,3)	56,5 (13,9)	106 (35,8)	НД	НД
Gundersen [24]	89 (29,7)	64,9 (10,9)	45 (50,5)	НД	7 (7,9)	211 (70,3)	66 (10,6)	104 (49,2)	НД	21 (9,9)
Davis [32]	27 (73)	69 (4,7)	17 (45,9)	10 (27)	0	6 (16,2)	69 (4,7)	17 (45,9)	10 (27)	0
Howe [33]	89 (34)	73 (11)	87 (98)	НД	НД	173 (66)	67 (10)	165 (95,6)	НД	НД
Dawwas [34]	3091 (20)	61,6 (16,4)	1526 (49,4)	223 (7,2)	527 (17,1)	12 163 (80)	59,9 (16,2)	6038 (49,6)	785 (6,5)	1856 (15,3)
Lutsey [35]	6786 (8)	60,4 (16,2)	3366 (49,6)	475 (7)	895 (13,2)	30 982 (36,9)	56,4 (15,4)	16 048 (51,8)	1580 (5,1)	2199 (7,1)
Bott-Kitslaar [36]	302 (50,3)	62,4 (14)	185 (62,3)	72 (23,8)	33 (11)	298 (49,7)	58,5 (14,2)	155 (52)	65 (21,8)	12 (4)
Kushnir [37]	47 (12,8)	53,3 (13,9)	12 (25)	НД	НД	152 (41,5)	52,4 (14,7)	52 (34)	НД	НД
Houghton [38]	63 (30)	57,3 (44,1, 67,4)	56 (55,4)	НД	9 (8,8)	39 (18,6)	57,3 (44,1, 67,4)	56 (55,4)	НД	9 (8,8)
Roupe [39]	11 518 (60)	77 (65, 100)	5013 (43,5)	3079 (26,7)	787 (6,8)	7572 (40)	76 (65, 100)	3412 (45,1)	1900 (25,1)	319 (4,2)

Примечания: ААТ – антиагрегантная терапия; ХБП – хроническая болезнь почек; НД – нет данных.



Таблица 3
Исходы лечения, n (%)
Table 3
Treatment outcomes, n (%)

Первый автор	Аликсабан					Ривароксабан					Летальность от всех причин
	Рецидив ВТЭ	Кровотечение			Летальность от всех причин	Рецидив ВТЭ	Кровотечение			Летальность от всех причин	
		Большое	КЗ	ЖК			Большое	КЗ	ЖК		
Bea [12]	1755 (1,8)	2081 (2,2)	НД	НД	6343 (6,6)	844 (2)	1207 (2,9)	НД	НД	2228 (5,3)	
Sindet-Pedersen [13]	32 (2)	НД	26 (1,7)	3 (0,2)	76 (5)	148 (2,2)	НД	126 (1,9)	15 (0,2)	59 (0,9)	
Fukasawa [20]	25 (1,2)	НД	НД	1 (0,05)	НД	25 (1,6)	НД	НД	1 (0,06)	13 (0,8)	
Tsai [21]	11 (4,1)	13 (4,9)	НД	7 (2,6)	34 (12,8)	35 (3,5)	77 (7,6)	НД	19 (1,9)	16 (1,6)	
Trujillo-Santos [22]	4 (1,4)	3 (1)	НД	0	12 (4,2)	9 (1,3)	15 (2,1)	НД	2 (0,3)	8 (1,1)	
Anusim, 2022 [23]	1 (0,5)	12 (5,9)	НД	НД	13 (6,4)	2 (0,7)	23 (7,8)	НД	НД	7 (2,4)	
Gundersen [24]	4 (4,5)	3 (3,4)	2 (2,2)	НД	НД	61 (2,8)	18 (8,5)	18 (8,5)	НД	НД	
Davis [32]	0	2 (7,4)	НД	НД	НД	0	0	НД	НД	НД	
Howe [33]	НД	1 (4,2)	0	НД	НД	НД	2 (14,3)	1 (7,1)	НД	НД	
Dawwas [34]	25 (0,8)	28 (0,9)	НД	НД	НД	254 (2,1)	188 (1,5)	НД	НД	НД	
Lutsey [35]	НД	49 (0,7)	НД	НД	НД	НД	170 (1,1)	НД	НД	НД	
Bott-Kitslaar [36]	7 (2,3)	11 (3,6)	7 (2,3)	НД	НД	6 (2)	9 (3)	20 (6,7)	НД	НД	
Kushnir [37]	1 (2,1)	1 (2,1)	1 (2,1)	НД	НД	3 (2)	2 (1,3)	12 (7,9)	НД	НД	
Houghton [38]	1 (1,6)	2 (3,2)	1 (1,6)	НД	14 (22,2)	2 (5,1)	0	0	НД	12 (30,8)	
Roupe [39]	80 (1,7)	157 (3,3)	НД	40 (0,8)	564 (11,9)	35 (1,2)	127 (4,4)	НД	25 (0,8)	63 (2,2)	

Примечания: ВТЭ – венозная тромбоземболия; КЗ – клинически значимое; ВЧ – внутрисерпное; ЖК – желудочно-кишечное; НД – нет данных.

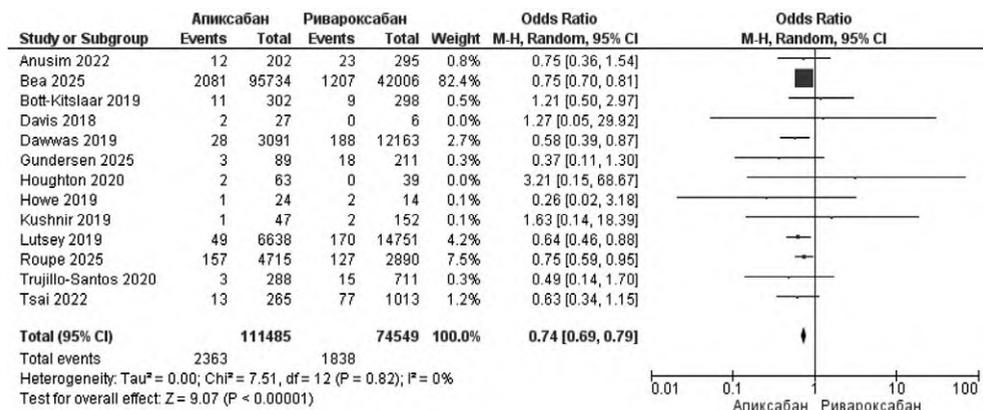


Рис. 2. Риск развития больших кровотечений на фоне приема аликсабана или ривароксабана
Fig. 2. Risk of major bleeding events on apixaban or rivaroxaban

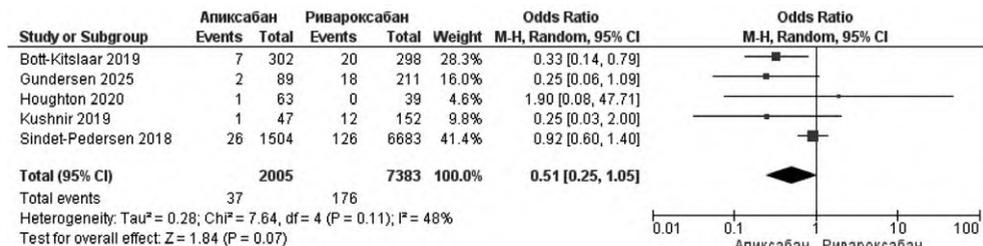


Рис. 3. Риск развития клинически значимых кровотечений на фоне приема аликсабана или ривароксабана
Fig. 3. Risk of clinically relevant bleeding events on apixaban or rivaroxaban

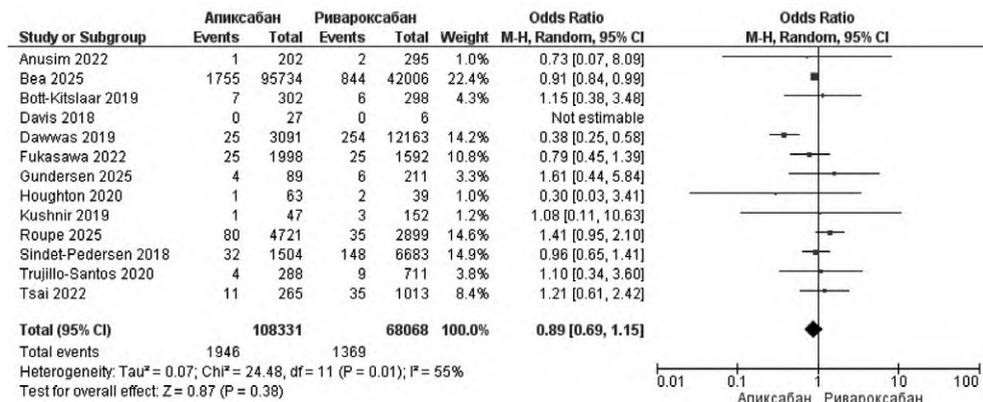


Рис. 4. Риск развития рецидива ВТЭ на фоне приема аликсабана или ривароксабана
Fig. 4. Risk of VTE events on apixaban or rivaroxaban

Возникновение рецидива ВТЭ в обозначенные авторами сроки наблюдения было отмечено у 1946 (1,8%) из 108 331 и у 1369 (2%) из 68 068 участников исследований, которые получали терапию аликсабаном и ривароксабаном соответственно. В свою

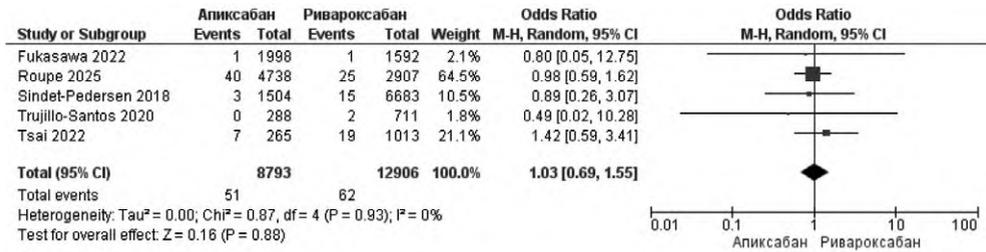


Рис. 5. Риск развития внутричерепных кровотечений на фоне приема апиксабана или ривароксабана
Fig. 5. Risk of intracranial bleeding on apixaban or rivaroxaban

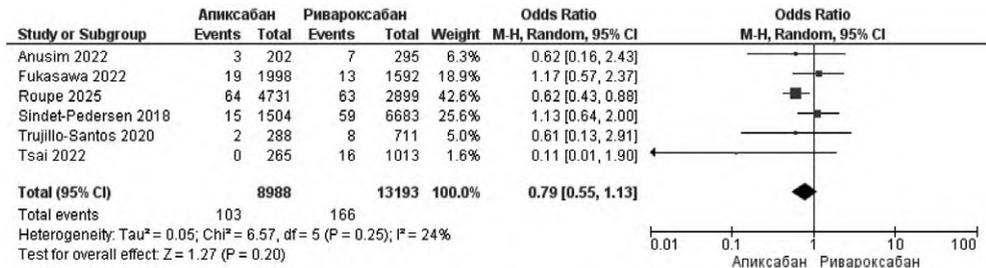


Рис. 6. Риск развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема апиксабана или ривароксабана
Fig. 6. Risk of gastrointestinal bleeding on apixaban or rivaroxaban

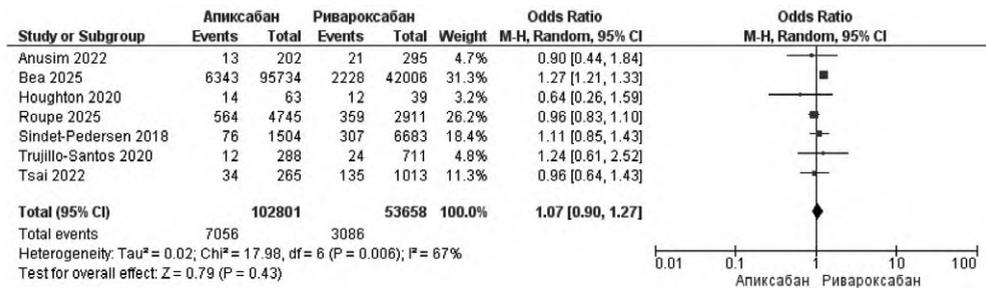


Рис. 7. Риск летального исхода на фоне приема апиксабана или ривароксабана
Fig. 7. Risk of fatal outcome on apixaban or rivaroxaban

очередь, большие кровотечения на фоне приема апиксабана и ривароксабана развились у 2363 (2,1%) из 111 485 и у 1838 (2,5%) из 74 549 пациентов соответственно. Независимо от дизайна исследований, сводный анализ продемонстрировал существенное снижение распространенности больших кровотечений в группе лечения ВТЭ апиксабаном по сравнению с ривароксабаном (ОШ [отношение шансов]:

0,74; 95% ДИ [доверительный интервал]: 0,69–0,79, $P < 0,00001$; рис. 2). Статистически значимой гетерогенности обнаружено не было ($\chi^2=7,51$; $df=12$; $P=0,82$; $I^2=0\%$). Кроме того, на фоне приема апиксабана наблюдалась тенденция к уменьшению количества клинически значимых кровотечений (ОШ: 0,51; 95% ДИ: 0,25–1,05, $P=0,07$; рис. 3). В отношении частоты развития повторных тромботических событий, внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений, летальных исходов значимых различий между 2 препаратами обнаружено не было ($P > 0,05$; рис. 4–7).

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с рекомендациями PRISMA в метаанализ были включены 15 наблюдательных исследований и 301 821 пациент с ВТЭ, из которых 40,4% принимали апиксабан и 34,4% – ривароксабан. В результате прямого сравнения апиксабана и ривароксабана удалось обнаружить значительно большее количество больших и клинически значимых кровотечений в группе лечения ривароксабаном. Вместе с тем между 2 группами пациентов отсутствовали статистически значимые различия в частоте встречаемости рецидивов ВТЭ, внутричерепных и желудочно-кишечных кровотечений, показателях летальности. Таким образом, полученные данные указывают на превосходящую безопасность апиксабана в реальной клинической практике.

Венозная тромбоэмболия является распространенной и потенциально смертельной патологией, и, по разным оценкам, частота встречаемости первого эпизода ВТЭ составляет 0,7–1,4 случая на 1000 человеко-лет [40]. Необходимо учитывать социально-экономические последствия ВТЭ: только в США ежегодные затраты достигают 13,5–27,2 млрд долларов [41]. За последнее десятилетие ПОАК нашли широкое применение в клинической практике и были включены в ведущие руководства по лечению ВТЭ [7, 8]. Преимущества ПОАК по сравнению с АВК заключаются в быстром начале действия и предсказуемом фармакокинетическом профиле, что позволяет отказаться от лабораторного мониторинга, упростить прием и избежать коррекции стандартной дозы препарата [10]. Однако без прямого сравнения различных ПОАК в клинических исследованиях выбор какого-либо из препаратов до настоящего времени основывался на более удобной схеме лечения, характеристиках или предпочтениях пациентов [42].

Рецидив ВТЭ и кровотечение относятся к наиболее серьезным осложнениям антикоагулянтной терапии ВТЭ. Именно поэтому сведения о клинической эффективности и безопасности различных препаратов являются важным фактором при выборе лекарственного средства. В результате непрямого сравнения ПОАК со стандартным лечением Cohen et al. не обнаружили различий в риске возникновения рецидива ВТЭ между апиксабаном и ривароксабаном [17]. Другой метаанализ также не выявил значимых различий между апиксабаном и ривароксабаном в отношении повторных тромботических событий (отношение рисков [ОР]: 0,57; 95% ДИ: 0,29–1,15) [18]. Напротив, наблюдательное исследование Dawwas et al. при помощи регрессионных моделей Кокса показало, что применение апиксабана по сравнению с ривароксабаном было связано со снижением риска рецидива ВТЭ (ОР: 0,37; 95% ДИ: 0,24–0,55, $P < 0,0001$) и больших кровотечений (ОР: 0,54; 95% ДИ: 0,37–0,82, $P=0,0031$) [34]. В публикациях последних лет авторы указывают на более высокий профиль безопасности апиксабана у пациентов пожилого возраста, с онкологическими заболеваниями, хронической почечной дисфункцией и спровоцированной ВТЭ [39,



43, 44]. Метаанализ Aryal et al., в который вошли 5 обсервационных исследований и 45 468 пациентов с ВТЭ, продемонстрировал сопоставимую эффективность апиксабана и ривароксабана в части предупреждения рецидива ВТЭ и меньшее количество геморрагических осложнений на фоне приема апиксабана [45]. Таким образом, результаты собственного метаанализа в основном согласуются с данными предыдущих исследований и усиливают аргументы в пользу более безопасного применения апиксабана у пациентов с ВТЭ.

Наряду с тем, что представленный систематический обзор включает прямую сравнительную оценку и метаанализ результатов применения апиксабана и ривароксабана в реальной клинической практике, он имеет целый ряд ограничений. Во-первых, 3 включенных исследования относились к категории низкого качества, в которых анализируемые группы пациентов были представлены небольшими когортами. Во-вторых, отличия, связанные с критериями включения в исследования, трактовкой конечных точек, режимами дозирования препаратов и сроками последующего наблюдения, предполагают осторожную интерпретацию исходов лечения. Кроме того, библиографический поиск предполагал отбор только англоязычных статей, в результате чего некоторые публикации могли не войти в настоящее исследование.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематический обзор и метаанализ, основанные на данных реальной клинической практики и результатах обсервационных исследований, убедительно продемонстрировали преимущества апиксабана при сравнении с ривароксабаном в отношении уменьшения количества больших кровотечений на фоне сопоставимого риска повторных тромботических событий у пациентов с венозной тромбоэмболией. Для подтверждения собственных результатов (особенно в части распространенности и структуры геморрагических осложнений) необходимо проведение крупных, хорошо спланированных контролируемых рандомизированных исследований.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ageno W, Haas S, Weitz JJ, et al. Characteristics and management of patients with venous thromboembolism: the GARFIELD-VTE Registry. *Thromb Haemost.* 2019;119(2):319–327. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676611>
2. Kahn SR, Galanau J, Vedantham S, et al. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis.* 2016;41(1):144–153. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1312-5>
3. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, et al. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev.* 2014;28(6):221–226. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2014.07.003>
4. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1–7. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001>
5. Prandoni P, Noventa F, Ghirarduzzi A, 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. <https://doi.org/10.3324/haematol.10516>
6. Limone BL, Hernandez AV, Michalak D, et al. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.* 2013;132(4):420–426. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.003>
7. Kearon C, Akl EA, Ormelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315–352. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
8. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, et al. Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2021;61(1):9–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>
9. Adam SS, McDuffie JR, Ortel TL, et al. Comparative effectiveness of warfarin and new oral anticoagulants for the management of atrial fibrillation and venous thromboembolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;157(11):796–807. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-10-201211200-00532>
10. Lee LH. DOACs – advances and limitations in real world. *Thromb J.* 2016;14(Suppl 1):17. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0111-3>
11. Sindet-Pedersen C, Pallisgaard JL, Staerk L, et al. Temporal trends in initiation of VKA, rivaroxaban, apixaban and dabigatran for the treatment of venous thromboembolism – A Danish nationwide cohort study. *Sci Rep.* 2017;7(1):3347. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03596-x>

12. Bea S, Iyer GS, Kim DH, et al. Oral anticoagulation and risk of adverse clinical outcomes in venous thromboembolism. *JAMA Intern Med.* 2025;185(7):837–846. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.1109>
13. Sindet-Pedersen C, Staerk L, Pallisgaard JL, et al. Safety and effectiveness of rivaroxaban and apixaban in patients with venous thromboembolism: a nationwide study. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2018;4(4):220–227. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pyy021>
14. Hellfritzschn M, Grove EL, Adelborg K. Apixaban or rivaroxaban in the treatment of acute venous thromboembolism? *Ann Transl Med.* 2019;7 (Suppl 6):S206. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.03>
15. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al.; EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010 Dec 23;363(26):2499–2510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
16. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):699–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>
17. Cohen AT, Hamilton M, Bird A, et al. Comparison of the non-VKA oral anticoagulants apixaban, dabigatran, and rivaroxaban in the extended treatment and prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160064>
18. Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2015;39(2):155–165. <https://doi.org/10.1007/s11239-014-1102-5>
19. Liu ZY, Zhang HX, Ma LY, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in venous thromboembolism patients: a meta-analysis of real-world studies. *BMC Cardiovasc Disord.* 2022;22(1):105. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02550-8>
20. Fukasawa T, Seki T, Nakashima M, et al. Comparative effectiveness and safety of edoxaban, rivaroxaban, and apixaban in patients with venous thromboembolism: a cohort study. *J Thromb Haemost.* 2022;20(9):2083–2097. <https://doi.org/10.1111/jth.15799>
21. Tsai ML, Lee CH, Hsieh MJ, et al. A Comparison among non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with venous thromboembolism: a multi-institutional study. *J Clin Med.* 2022;11(23):7159. <https://doi.org/10.3390/jcm11237159>
22. Trujillo-Santos J, Berouiz P, Moustafa F, et al. Rivaroxaban or apixaban in fragile patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2020;193:160–165. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.035>
23. Anusim N, Ghimire B, Smalley M, et al. Safety and efficacy of apixaban and rivaroxaban in obese patients with acute venous thrombosis/embolism. *Eur J Haematol.* 2022;109(4):409–412. <https://doi.org/10.1111/ejh.13817>
24. Gundersen P, Basilio A, Draper A, et al. Evaluation of bleeding risk with apixaban versus rivaroxaban in patients with gastrointestinal cancer. *J Hematol Oncol Pharm.* 2025;15(5):192–198.
25. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
26. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA.* 2000;283(15):2008–2012. <https://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>
27. Oremus M, Oremus C, Hall GB, et al.; ECT & Cognition Systematic Review Team. Inter-rater and test-retest reliability of quality assessments by novice student raters using the Jadad and Newcastle-Ottawa Scales. *BMJ Open.* 2012;2(4):e001368. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001368>
28. Sanderson S, Tatt ID, Higgins JP. Tools for assessing quality and susceptibility to bias in observational studies in epidemiology: a systematic review and annotated bibliography. *Int J Epidemiol.* 2007;36(3):666–676. <https://doi.org/10.1093/ije/dym018>
29. Schulman S, Kearon C; subcommittee on control of anticoagulation of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antithrombotic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;3(4):692–694. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>
30. Kaatz S, Ahmad D, Spyropoulos AC, et al.; subcommittee on control of anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):2119–2126. <https://doi.org/10.1111/jth.13140>
31. Review Manager (RevMan). Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
32. Davis DO, Davis KA. Evaluation of direct-acting oral anticoagulant use in patients with cancer. *J Pharm Pract.* 2018;31(5):441–444. <https://doi.org/10.1177/0897190017722873>
33. Howe Z, Naville-Cook C, Cole D. Bleeding rates of Veterans taking apixaban or rivaroxaban for atrial fibrillation or venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(2):280–286. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1770-7>
34. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2019;6(1):e20–e28. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30191-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30191-1)
35. Lutsey PL, Zakai NA, MacLehose RF, et al. Risk of hospitalised bleeding in comparisons of oral anticoagulant options for the primary treatment of venous thromboembolism. *Br J Haematol.* 2019;185(5):903–911. <https://doi.org/10.1111/bjh.15857>
36. Bott-Kitslaar DM, McBane RD, Casanegra AI, et al. Apixaban and rivaroxaban in patients with acute venous thromboembolism. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1242–1252. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.022>
37. Kushnir M, Choi Y, Eisenberg R, et al. Efficacy and safety of direct oral factor Xa inhibitors compared with warfarin in patients with morbid obesity: a single-centre, retrospective analysis of chart data. *Lancet Haematol.* 2019;6(7):e359–e365. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30086-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30086-9)
38. Houghton DE, Casanegra AI, Peterson LG, et al. Treatment of upper extremity deep vein thrombosis with apixaban and rivaroxaban. *Am J Hematol.* 2020;95(7):817–823. <https://doi.org/10.1002/ajh.25820>
39. Roupe M, Rosengren A, Pivodic A, et al. Bleeding risk on rivaroxaban versus apixaban in older patients with venous thromboembolism: a nationwide observational register-based study. *Eur J Intern Med.* 2025;142:106438. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.106438>
40. Huang W, Goldberg RJ, Anderson FA, et al. Secular trends in occurrence of acute venous thromboembolism: the Worcester VTE study (1985–2009). *Am J Med.* 2014;127(9):829–839.e5. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.03.041>
41. Mahan CE, Borrego ME, Woerschling AL, et al. Venous thromboembolism: annualised United States models for total, hospital-acquired and preventable costs utilising long-term attack rates. *Thromb Haemost.* 2012;108(2):291–302. <https://doi.org/10.1160/TH12-03-0162>
42. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, et al. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *JAMA.* 2018;320(15):1583–1594. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14346>
43. Schaefer JK, Erickson J, Kong X, et al. A comparison of outcomes with apixaban, rivaroxaban, and warfarin for atrial fibrillation and/or venous thromboembolism. *JACC Adv.* 2025;4(5):101714. <https://doi.org/10.1016/j.jacadv.2025.101714>
44. Sun J, Mehta HB, Segal JB, et al. Comparative safety and effectiveness of apixaban and rivaroxaban for treatment of cancer-associated venous thromboembolism: A retrospective cohort study. *PLoS Med.* 2025;22(9):e1004754. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004754>
45. Aryal MR, Gosain R, Donato A, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of apixaban compared to rivaroxaban in acute VTE in the real world. *Blood Adv.* 2019;3(15):2381–2387. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000572>