

Хрыщанович В.Я.¹, Скобелева Н.Я.^{1,2}

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

Khryshchanovich V.¹, Skobeleva N.^{1,2}

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Belarus

Непростое решение: когда продлить антикоагулянтную терапию у пациентов с венозной тромбоэмболией?

Difficult Choice: When to Prolong Anticoagulation Therapy in Patients with Venous Thromboembolism?

Резюме

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) и повторные тромботические события (тромбоз глубоких вен и легочная эмболия) являются одной из наиболее частых причин сосудистой смертности и заболеваемости во всем мире. После 3–6-месячного курса антикоагуляции необходимость ее продления определяется балансом между риском рецидива ВТЭ на фоне отмены терапии и риском кровотечения в случае продолжения лечения. Как правило, эпизод ВТЭ, связанный с воздействием значимого (большого) обратимого фактора риска, является основанием для стандартного курса антикоагулянтной терапии, в то время как неспровоцированный тромбоз или ВТЭ, обусловленная значимым постоянным фактором риска, требует длительного (>3–6 месяцев) назначения антикоагулянтов. Последние научные данные и новые руководства свидетельствуют о том, что подобный подход является слишком упрощенным, поскольку не учитывает пациентов с наличием менее значимых (малых), как обратимых (например, иммобилизации и беременности), так и постоянных (например, воспалительных заболеваний кишечника и сердечной недостаточности) факторов риска. Прогнозирование вероятности повторного тромбоза, равно как и геморрагических осложнений, часто бывает весьма затруднительным и требует периодической переоценки рисков и преимуществ продленной антикоагуляции. Для принятия соответствующего решения разработаны прогностические шкалы, однако им присущи некоторые ограничения. В настоящем обзоре литературы представлены актуальные сведения о степени значимости различных факторов риска рецидива ВТЭ, а также проанализированы и обобщены результаты последних клинических исследований и современные рекомендации, обосновывающие применение продленной антикоагулянтной терапии с учетом оценки профиля «польза/риск».

Ключевые слова: венозная тромбоэмболия, рецидив, факторы риска, оценка риска, антикоагулянты.

Abstract

Venous thromboembolism (VTE) and its recurrence are the third most common cause of vascular mortality and long-term morbidity worldwide. It comprises deep-vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). After a 3–6 month course of anticoagulant therapy, the need for extended treatment is usually determined by balancing the risk of recurrence if treatment is stopped and the



risk of bleeding if treatment is continued. Patients who experience a VTE event in the setting of a transient major risk factor (such as surgery associated with general anesthesia for >30 minutes) are predicted to have a low VTE recurrence risk following discontinuation of anticoagulation, and limited-duration anticoagulation is generally recommended. In contrast, those patients whose VTE event occurred in the absence of risk factors or those with persistent risk factors have a higher VTE recurrence risk. Recent evidence and new guidance suggest that this approach is too simplistic, because it fails to consider patients with minor transient (e.g., immobilization and pregnancy) or minor persistent (e.g., inflammatory bowel disease and congestive heart disease) risk factors. However, assessment of the risks of recurrence and bleeding is often a challenging and dynamic process requiring periodic re-evaluation of the risks and benefits of extending anticoagulation treatment. Although several models for risk prediction have been developed to help to make the decision, all of them have limitations. Here, we review the literature on VTE recurrence risk in the range of clinical conditions, evidence from clinical studies on the available anticoagulants for extended VTE treatment, models of risk prediction for recurrent VTE and bleeding, and current guidance.

Keywords: venous thromboembolism, recurrence, risk factors, risk assessment, anticoagulants.

■ ВВЕДЕНИЕ

Венозная тромбоэмболия (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]. Так, в странах Европейского союза от венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) ежегодно умирает больше людей, чем от дорожно-транспортных происшествий, ВИЧ-инфекции, рака молочной железы и простаты, вместе взятых, что подтверждает важное медико-социальное значение указанной проблемы [2]. В реальной клинической практике ~2/3 эпизодов ВТЭ представлены ТГВ, в то время как в ~1/3 случаев патология манифестирует в виде ТЭЛА с ТГВ или без него [3]. Значительно реже тромботические события встречаются в других сосудистых бассейнах – венозных синусах головного мозга, венах верхних конечностей, брыжеечных, почечных и печеночных венах. Поэтому многие авторы под термином «ТГВ» подразумевают, как правило, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, включая нижнюю полую вену.

Венозные тромбоэмболические осложнения имеют общий патогенез: тромбоз глубоких вен присутствует в ~70% случаев ТЭЛА, в то время как ТЭЛА встречается в 30–70% случаев ТГВ [4]. Риск возникновения ВТЭО прямо коррелирует с возрастом пациентов: например, в возрасте ≥80 лет частота ВТЭО в 8 раз выше по сравнению с более молодыми (50–60-летними) людьми.

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 [5]. 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 [6].

Вероятность возникновения тяжелых последствий ВТЭО многократно возрастает при развитии рецидивов ТГВ или ТЭЛА. При этом однократно перенесенный эпизод ВТЭ часто становится субстратом для повторного тромбообразования на протяжении длительного периода времени. Известно, что ТГВ рецидивирует чаще, однако повторные эпизоды ТЭЛА характеризуются в ~3 раза более высокой летальностью. 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% [7, 8]. Поэтому приоритетной клинической задачей при ведении пациентов с ВТЭО является эффективная профилактика повторных эпизодов венозной тромбоземболии.

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 [9]. Именно в течение указанного (трехмесячного) промежутка времени антикоагулянты должны быть назначены всем пациентам с ВТЭО при отсутствии противопоказаний.

Назначение антикоагуляции преследует несколько целей:

- 1) предотвратить фатальную ТЭЛА;
- 2) предупредить рецидив тромбоза;
- 3) минимизировать риск возникновения поздних осложнений (ПТС, тяжелой дыхательной недостаточности и ХЛГ).

После трехмесячного курса антикоагуляции необходимость ее продления определяется балансом между риском рецидива ВТЭ на фоне отмены терапии и риском кровотечения в случае продолжения лечения [10]. Попытки оптимизировать баланс риска и пользы определили сроки антикоагулянтной терапии в большинстве международных и национальных рекомендаций. Для принятия соответствующего решения были разработаны прогностические шкалы, однако им присущи некоторые ограничения, и они не учитывают предпочтений пациента. Поэтому остается актуальной потребность в разработке более эффективных критериев для обоснования продленной антикоагуляции.

Целью настоящего сообщения является обзор имеющихся на сегодняшний день доказательств, обосновывающих применение продленной антикоагулянтной терапии у пациентов с венозной тромбоземболией.

■ РИСК РЕЦИДИВА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ ПОСЛЕ ОТМЕНЫ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Основным фактором, который определяет вероятность рецидива ВТЭ после отмены антикоагулянтов, является форма клинической «провокации» первичного эпизода. В зависимости от условий возникновения все ВТЭО традиционно разделяют на спровоцированные (хирургическими и нехирургическими факторами) и неспровоцированные. Особняком стоят онкоассоциированные тромбозы, которые ряд исследователей относят к группе осложнений, спровоцированных большими персистирующими факторами [10]. Провоцирующий фактор может быть постоянным или временным (обратимым).

Клинически спровоцированные нехирургическими причинами ВТЭО включают тромботические события, которые ассоциированы со всеми известными факторами риска, за исключением оперативного вмешательства: любыми формами снижения физической активности (включая госпитализацию и постельный режим более 3 суток, длительный авиаперелет), беременностью, родами, приемом эстрогенсодержащих препаратов, острым терапевтическим заболеванием. Клинически не спровоцированными ВТЭО считаются такие тромботические события, в развитии которых не удается выявить связь с воздействием какого-либо известного события [10].

Некоторые эксперты для определения сроков продленной профилактики предлагают разделить возможные факторы риска рецидива ВТЭ на 3 большие группы: персистирующие (длительные), транзиторные (временные) и идиопатические (неизвестные) [11]. Персистирующие факторы риска – это активный рак, паралич, антифосфолипидный синдром и генетически детерминированные тромбофилии. К транзиторным факторам риска относят хирургическое вмешательство, травму, продолжительные авиаперелеты, иммобилизацию, длительный постельный режим, прием эстрогенсодержащих препаратов и беременность. Идиопатические факторы риска служат причиной 20–25% так называемых неспровоцированных ВТЭО.

Ввиду отсутствия универсальных валидированных инструментов для определения индивидуальной оптимальной длительности антикоагулянтной терапии, в публикациях появляются альтернативные подходы к классификации ВТЭО по критерию «риск рецидива». Например, в серии исследований ривароксабана EINSTEIN была предложена собственная классификация провоцирующих ВТЭО факторов с их разделением на большие и малые, транзиторные и персистирующие [12–14]. В результате к группе спровоцированных ВТЭО были отнесены не только события, связанные с воздействием известных транзиторных факторов (больших хирургических и малых нехирургических), но также эпизоды ВТЭО, возникшие у пациентов с наличием необратимых или условно необратимых факторов риска, которые сами по себе не провоцировали тромбообразование, однако увеличивали его общую вероятность. В предыдущих исследованиях вышеуказанные факторы не учитывали в качестве провоцирующих, поэтому ВТЭО, которые возникали в их присутствии, были классифицированы как клинически не спровоцированные. Необходимо отметить, что в ряде публикаций некоторые патологические состояния (сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ожирение, тромбофилии) фигурируют как факторы риска позднего рецидива при неспровоцированном эпизоде ВТЭ [15].

Последняя версия клинического руководства Европейского общества кардиологов (ESC) 2019 года по диагностике и лечению ТЭЛА учитывает классификацию факторов риска первого эпизода ВТЭ в несколько упрощенном варианте [16]. В настоящее время выделяют следующие категории ВТЭО:

- 1) спровоцированные большим транзиторным (обратимым) фактором (большой хирургической операцией, травмой с иммобилизацией, острым терапевтическим заболеванием с постельным режимом >3 суток);

- 2) спровоцированные малым транзиторным (обратимым) фактором (травмой без иммобилизации, длительным авиаперелетом, малым хирургическим вмешательством, острым терапевтическим заболеванием без постельного режима, беременностью, родами, приемом гормональных контрацептивов);
- 3) спровоцированные малым персистирующим фактором (хронической сердечной недостаточностью, воспалительными заболеваниями толстой кишки, аутоиммунным заболеванием, парезами и параличами нижних конечностей, ожирением и др.);
- 4) спровоцированные большим персистирующим фактором (антифосфолипидным синдромом, злокачественным новообразованием).

Отдельно следует рассматривать повторные эпизоды ВТЭ, которые не связаны с воздействием больших транзиторных факторов. Риск рецидива ВТЭО имеет отличия во всех обозначенных подгруппах, поэтому в ряде случаев могут возникать сложности в отношении выбора оптимальной продолжительности лечения [17].

Определение вероятности повторного тромботического события у пациентов с ВТЭ, спровоцированной обратимым или постоянным большим фактором, как правило, не вызывает затруднений [10]. Наиболее сложной группой в части оценки вероятности рецидива и принятия решения о продолжительности антикоагуляции являются пациенты с эпизодом ВТЭ, обусловленным воздействием малых постоянных или временных факторов риска. В табл. 1 представлена частота встречаемости рецидивов ВТЭ в течение первого года и пяти лет после завершения курса антикоагулянтной терапии у пациентов с различными по значимости факторами риска [10, 15, 18, 19].

Серьезные травматические повреждения, большие хирургические и ортопедические вмешательства (например, остеосинтез перелома бедренной кости, эндопротезирование коленного и тазобедренного

Таблица 1
Распределение пациентов по группам риска ВТЭ и частота встречаемости рецидива через 1 год и 5 лет после завершения антикоагулянтной терапии [10, 15, 18, 19]

Фактор риска	Частота встречаемости рецидивов	
	через 1 год	через 5 лет
Большой обратимый	1%	3%
Большой постоянный	15%	неизвестна вследствие высокой летальности
Малый обратимый	4–6%	15%
Малый постоянный	11%	~30%
Неспровоцированный тромбоз	8–10%	30%

Table 1
Distribution of patients by risk groups of venous thromboembolism (VTE) and the frequency of recurrence in 1 and 5 years after anticoagulation therapy [10, 15, 18, 19]

Risk factor	VTE recurrence rate	
	1-year	5-year
Major transient	1%	3%
Major persistent	15%	unknown due to high mortality
Minor transient	4–6%	15%
Minor persistent	11%	~30%
Unprovoked thrombosis	8–10%	30%

суставов), которые проводятся под общей анестезией и длятся ≥ 30 минут, относятся к большим транзиторным факторам риска [16, 20, 21]. Независимо от вида травмы и характера хирургического вмешательства, в случае выздоровления пациента и элиминации фактора риска частота рецидивов ВТЭ через 1 год и 5 лет после завершения трехмесячного курса антикоагулянтной терапии составляет 1% и 3% соответственно. Поэтому, учитывая низкую вероятность повторного тромботического события в указанной группе пациентов, рекомендуемая длительность лечения ограничивается 3 месяцами [10, 18, 22].

К большим постоянным факторам риска относятся онкологические заболевания и некоторые гематологические нарушения, например, антифосфолипидный синдром. После отмены антикоагулянтов у пациентов с ВТЭ и метастатическим раком риск рецидива в течение первого года составляет $\sim 15\%$, в то время как пятилетнюю частоту встречаемости повторных тромботических событий определить невозможно вследствие высокого уровня летальности. Вероятность рецидива ВТЭ при антифосфолипидном синдроме колеблется в широких пределах, однако она наиболее высока у пациентов с тройной серопозитивностью (волчаночным антикоагулянтом и антителами класса IgG к антикардиолипину и β -2 гликопротеину) [23].

У пациентов с малыми постоянными факторами риска, которые включают воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), сердечную недостаточность и ожирение, распространенность рецидивов ВТЭ отражена в табл. 2 [15, 17]. Как было показано, однолетняя частота встречаемости повторных эпизодов ВТЭ в указанной группе пациентов после прекращения антикоагулянтной терапии достаточно высока и составляет 11%, что сопоставимо с уровнем рецидивов при неспровоцированных тромбозах [15]. Кроме того, вполне вероятно, что в некоторых случаях ВТЭ, классифицируемой как неспровоцированное событие, малые постоянные факторы риска остаются нераспознанными (например, семейный анамнез ВТЭ или тромбофилия).

При малых транзиторных факторах риска ВТЭ, коими являются постельный режим, прием эстрогенов, иммобилизация травмированной конечности, небольшие хирургические вмешательства, степень влияния на частоту рецидивов представлена в табл. 2 [15, 17, 24]. Количество повторных эпизодов ВТЭ у пациентов, завершивших трехмесячный прием антикоагулянтов, составляет приблизительно 5% и 15% на протяжении 1 года и 5 лет соответственно. Необходимо отметить, что многие пациенты имеют одновременно несколько малых факторов риска (например, семейный анамнез ВТЭ и длительный авиаперелет), что усложняет динамическую оценку вероятности рецидива.

■ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРИ ПРОДЛЕННОЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Традиционно лечение ВТЭ подразделяют на три периода: начальный (первые 5–10 дней), длительный (до 3 месяцев) и продленный (>3 месяцев) [10, 22]. В соответствии с международными рекомендациями применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) вместо

Таблица 2

Вероятность рецидива ВТЭ, связанная с обратимыми и постоянными малыми факторами риска (адаптировано из Weitz et al.) [17]

Фактор риска	Отношение рисков (доверительный интервал)	Характеристики пациентов
Малый постоянный фактор риска		
Почечная дисфункция	5,32 (1,49–18,95)	Пациенты с почечной дисфункцией (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м ²) в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек (СКФ ≥90 мл/мин/1,73 м ²) после эпизода ВТЭ
	2,84 (1,13–7,11)	Пациенты с почечной дисфункцией (СКФ 60–89 мл/мин/1,73 м ²) в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек после эпизода ВТЭ
	1,61 (0,67–3,90)	Пациенты с первым эпизодом ВТЭ и хронической болезнью почек (ХБП) по сравнению с пациентами без ХБП (уровень креатинина >175 мкмоль/л ≥3 месяцев или нефротический синдром)
Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК)	2,5 (1,4–4,2)	Пациенты с анамнезом ВТЭ и диагностированным ВЗК по сравнению с пациентами без ВЗК с неспровоцированной ВТЭ. Диагноз ВЗК был основан на клинических, эндоскопических, гистологических и рентгенологических критериях в соответствии с Европейскими рекомендациями
Паралич или парез нижних конечностей	1,92 (1,33–2,77)	Пациенты с первым эпизодом ВТЭ с парезом конечностей по сравнению с пациентами без пареза
Тромбофилия	1,9 (1,0–3,9)	Пациенты с анамнезом ВТЭ и дефицитом антитромбина по сравнению с пациентами с неустановленным дефектом
	Относительный риск (ОР) = 1,5 (1,1–1,9)	Пациенты с анамнезом ВТЭ с гетерозиготной мутацией фактора V Лейден и без нее
	ОР = 1,4 (1,0–1,8)	Пациенты с анамнезом ВТЭ с гетерозиготной мутацией гена протромбина и без нее
	1,4 (0,9–2,2)	Пациенты с анамнезом ВТЭ и дефицитом протеинов S или C по сравнению с пациентами с неустановленным дефектом
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	1,43 (1,04–1,97)	Пациенты с первым эпизодом ВТЭ и ХСН или другой хронической болезнью сердца (ХБС) по сравнению с пациентами без ХБС
Семейный анамнез ВТЭ	1,92 (1,44–2,58)	Пациенты с неспровоцированной ВТЭ и анамнезом ВТЭ у обоих родителей по сравнению с пациентами без анамнеза ВТЭ у родителей
	1,30 (1,14–1,49)	Пациенты с неспровоцированной ВТЭ и анамнезом ВТЭ у брата или сестры по сравнению с пациентами без анамнеза ВТЭ у брата или сестры
	1,20 (1,10–1,32)	Пациенты с неспровоцированной ВТЭ и анамнезом ВТЭ у одного из родителей по сравнению с пациентами без анамнеза ВТЭ у родителей
Ожирение	1,6 (1,0–2,4)	Пациенты с первым эпизодом неспровоцированной ВТЭ с индексом массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м ² по сравнению с пациентами с ИМТ <25 кг/м ²
	1,21 (0,92–1,60)	Пациенты с первым эпизодом ВТЭ с индексом массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м ² по сравнению с пациентами с ИМТ ≥20 кг/м ² и ≤25 кг/м ²

Окончание таблицы 2

Малый обратимый фактор риска		
Лечение эстрогенами	6,4 (1,5–27,3)	Женщины в постменопаузе после первого эпизода ВТЭ и отмены антикоагуляции, стратифицированные в группы лечения эстрогенами и плацебо (период наблюдения составил 79 месяцев)
	OR = 3,5 (2,9–4,3)	Здоровые женщины, получавшие и не получавшие комбинированные оральные контрацептивы
Травма нижней конечности с ограничением движений	Отношение шансов = 4,5 (1,5–14,0)	Пациенты с гипсовой иммобилизацией нижней конечности с повторным тромботическим событием и без него (трехмесячный период наблюдения)
Беременность	OR = 3,5 (1,6–7,8)	Беременные vs небеременные женщины с анамнезом по меньшей мере одного эпизода ВТЭ
Постельный режим	OR = 2,9 (1,2–7,5)	Малоподвижные и амбулаторные пациенты с первым эпизодом ВТЭ, получавшие оральные антикоагулянты минимум 3 месяца
Небольшие хирургические вмешательства	4,6 (1,5–14,2)	Пациенты после небольших операций по сравнению с неоперированными пациентами с анамнезом ВТЭ через 1 месяц после вмешательства
Послеродовый период	OR = 1,4 (0,6–3,4)	Женщины в послеродовом периоде по сравнению с беременными с анамнезом по меньшей мере одного эпизода ВТЭ

Table 2
Probability of recurrent VTE for minor persistent and transient risk factors (adapted from Weitz et al.) [17]

Risk factor	Hazard ratio (95% confidence interval)	Patient characteristics
Minor persistent risk factor		
Renal impairment	5.32 (1.49–18.95)	Patients with renal impairment (GFR <60 mL/min/1.73 m ²) versus those with normal renal function (GFR ≥90 mL/min/1.73 m ²) after a previous episode of VTE
	2.84 (1.13–7.11)	Patients with renal impairment (GFR 60–89 mL/min/1.73 m ²) versus those with normal renal function after a previous episode of VTE
	1.61 (0.67–3.90)	Patients with the first lifetime VTE with chronic kidney disease versus those without chronic kidney disease at baseline (creatinine level >175 µmol/L for ≥3 months, or nephrotic syndrome)
Inflammatory bowel disease (IBD)	2.5 (1.4–4.2)	Patients with the history of VTE after IBD diagnosis versus those without IBD who had unprovoked VTE. IBD diagnosis based on clinical, endoscopic, histological, and radiological criteria according to the European guidelines
Lower limb paralysis with extremity paresis	1.92 (1.33–2.77)	Patients with the first lifetime VTE with extremity paresis versus those without extremity paresis at baseline
Thrombophilia	1.9 (1.0–3.9)	Patients with prior VTE and deficiency of antithrombin versus those with no known defect
	Relative risk [RR] = 1.5 (1.1–1.9)	Patients with prior VTE with or without heterozygous factor V Leiden mutation
	RR = 1.4 (1.0–1.8)	Patients with prior VTE with or without heterozygous prothrombin mutation
	1.4 (0.9–2.2)	Patients with prior VTE and deficiency of protein S or protein C versus those with no known defect
Congestive heart failure (CHF)	1.43 (1.04–1.97)	Patients with the first lifetime VTE with CHF or other heart disease versus those without the baseline
Family history	1.92 (1.44–2.58)	Patients with unprovoked VTE and both parents with history of VTE versus those without it
	1.30 (1.14–1.49)	Patients with unprovoked VTE and a sibling with history of VTE versus those without it
	1.20 (1.10–1.32)	Patients with unprovoked VTE and one parent with history of VTE versus those without it
Obesity	1.6 (1.0–2.4)	Patients with the first unprovoked VTE with the BMI ≥30 kg/m ² versus those with the BMI <25 kg/m ²
	1.21 (0.92–1.60)	Patients with the first lifetime VTE with the BMI ≥30 kg/m ² versus those with the BMI ≥20 to ≤25 kg/m ² at baseline
Minor transient risk factor		
Oral estrogen therapy	6.4 (1.5–27.3)	79-month follow-up (on average) of postmenopausal women stratified into users versus non-users of oral estrogen-based hormone replacement therapy, who ceased anticoagulation treatment after the first confirmed VTE
	RR = 3.5 (2.9–4.3)	Healthy women that receive combined oral contraceptives if compared with non-users

Table 2 end

Lower limb injury with impaired mobility	Odds ratio = 4.5 (1.5–14.0)	Patients with a lower-leg cast within 3 months of a recurrent event versus patients with a cast during a random 3-month follow-up period without a recurrent event
Pregnancy	RR = 3.5 (1.6–7.8)	Pregnant versus non-pregnant period in women, who experienced at least one pregnancy following the venous thromboembolic event
Immobilization	RR = 2.9 (1.2–7.5)	Immobilized versus ambulant patients with the first episode of VTE receiving a minimum of 3 months of oral anticoagulation therapy
Minor surgery	4.6 (1.5–14.2)	Minor surgery versus no surgery in patients with the history of VTE up to 1 month after surgery
Puerperium	RR = 1.4 (0.6–3.4)	Puerperium versus pregnant period in women who experienced at least one pregnancy following a venous thromboembolic event

антагонистов витамина К (АВК) является наиболее предпочтительным в течение всех трех периодов антикоагуляции. Подтверждение эффективности и безопасности ПОАК для продленной терапии ВТЭ было получено при их сравнении с плацебо и варфарином [12–14, 25]. При этом ривароксабан является единственным препаратом, который продемонстрировал пользу при продлении антикоагулянтной терапии в исследованиях, где он сравнивался не только с плацебо, но и с активным препаратом – ацетилсалициловой кислотой (АСК) [13]. В исследовании пациентов включали только после завершения основного курса лечения антикоагулянтами, длительность которого составляла 6–12 месяцев. Как показали предыдущие испытания, ривароксабан и апиксабан сохраняли эффективность в случае продления антикоагулянтной терапии даже при уменьшении суточной дозы препарата [13, 25]. Более того, низкодозовые режимы лечения продемонстрировали улучшенный профиль «польза/риск» по сравнению с приемом ПОАК в полной дозе. В табл. 3 обобщены результаты III фазы испытаний, данные пострегистрационного анализа и доказательства из реальной клинической практики, связанные с применением ПОАК для продленной антикоагулянтной терапии [12–14, 25–33]. Ниже приводится краткое описание каждого исследования.

Ривароксабан: EINSTEIN EXT и EINSTEIN CHOICE

В исследовании EINSTEIN EXT проводилось сравнение с плацебо однократного приема 20 мг ривароксабана в течение 6 или 12 месяцев после завершения базового 6–12-месячного курса антикоагулянтной терапии. При этом частота встречаемости рецидивов ВТЭ в группе лечения заметно сократилась (отношение рисков (HR) = 0,18, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,09–0,39; $p < 0,001$), а количество больших кровотечений существенно не увеличилось (0,7% и 0% для ривароксабана и плацебо соответственно; $p = 0,11$). Однако на фоне приема ривароксабана по сравнению с плацебо был отмечен ожидаемый рост клинически значимых небольших геморрагических осложнений (5,4% и 1,2% соответственно) [12].

На сегодняшний день известно, что АСК не должна использоваться в качестве средства для стартовой или длительной терапии ВТЭО, поскольку основным механизмом в патогенезе венозного тромбоза является не агрегация форменных элементов, а образование тромбина, которое АСК подавить не в состоянии. С другой стороны, препарат продемонстрировал определенную эффективность при продленной терапии ВТЭ в рамках исследований ASPIRE и WARFASA [34, 35].

В исследовательском проекте EINSTEIN CHOICE оценивались эффективность и безопасность двух суточных дозировок ривароксабана

Таблица 3

Обзор исследований, связанных с применением ПОАК для продленной терапии и вторичной профилактики ВТЭ (адаптировано из Weitz et al.) [13]

	AMPLIFY-EXT (N=2486)	RE-MEDY (N=2866)	RE-SONATE (N=1353)	EINSTEIN EXT (N=1197)	EINSTEIN CHOICE (N=3396)	Hokusai- VTE (N=7227)
ПОАК (режим дозирования)	Апиксабан (5 мг и 2,5 мг 2 раза/сутки)	Дабигатран (150 мг 2 раза/сутки)	Дабигатран (150 мг 2 раза/сутки)	Ривароксабан (20 мг/сутки)	Ривароксабан (20 или 10 мг/сутки)	Эдоксабан (60 мг/сутки)
Сравнение	Плацебо	Варфарин	Плацебо	Плацебо	АСК 100 мг/сутки	Варфарин
Исходная длительность антикоагуляции (месяцев)	6–12	3–12	6–18	6–12	6–12	–
Период исследования (месяцев)	12	6–36	6–18	6 или 12	12	3–12
Первичная конечная точка эффективности (vs сравнение)	Рецидив ВТЭ и летальность от всех причин: для 2,5 мг ×2, 3,8% vs 11,6%; для 5 мг ×2, 4,2% vs 11,6%; p<0,001	Рецидив или фатальная ВТЭ: 1,8% vs 1,3%; p=0,01	Рецидив или фатальная ВТЭ: 0,4% vs 5,6%; p<0,001	Рецидив ВТЭ: 1,3% vs 7,1%; p<0,001	Симптоматический рецидив фатальной или нефатальной ВТЭ: для 20 мг ×1, 1,5% vs 4,4%; для 10 мг ×1, 1,2% vs 4,4%; p<0,001	Симптоматический рецидив ВТЭ: 0,3% vs 0,4%; p – нет данных
Первичная конечная точка безопасности (vs сравнение)	Большое кровотечение: для 2,5 мг ×2, 0,2% vs 0,5%; для 5 мг ×2, 0,1% vs 0,5%; p – нет данных	Большое кровотечение: 0,9% vs 1,8%; p=0,06	Большое кровотечение: 0,3% vs 0%; p=1,0	Большое кровотечение: 0,7% vs 0%; p=0,11	Большое кровотечение: для 20 мг ×1, 0,5% vs 0,3%; p=0,32; для 10 мг ×1, 0,4% vs 0,3%; p=0,50	Большое кровотечение: 0,3% vs 0,7%; p – нет данных
Исходные факторы риска (%)						
Активный рак	1,7	4,2	0,2	4,5	2,6	Нет данных
Неспровоцированный тромбоз	91,7	Нет данных	Нет данных	73,7	41,3	67,3

Table 3

Overview of DOAC studies of extended VTE treatment and secondary prevention (adapted from Weitz et al.) [13]

	AMPLIFY-EXT (N=2486)	RE-MEDY (N=2866)	RE-SONATE (N=1353)	EINSTEIN EXT (N=1197)	EINSTEIN CHOICE (N=3396)	Hokusai-VTE (N=7227)
DOAC (dosing regimen)	Apixaban (5 mg or 2.5 mg/day)	Dabigatran (150 mg/day)	Dabigatran (150 mg/day)	Rivaroxaban (20 mg/day)	Rivaroxaban (20 mg or 10 mg/day)	Edoxaban (60 mg/day)
Comparison	Placebo	Warfarin	Placebo	Placebo	ASA 100 mg/day	Warfarin
Duration of prior anticoagulation (mo)	6–12	3–12	6–18	6–12	6–12	–
Study duration (mo)	12	6–36	6–18	6 or 12	12	3–12
Primary efficacy endpoint (vs. comparison)	Recurrent VTE or all-cause mortality: 2.5 mg/day, 3.8% vs 11.6%; p<0.001; 5 mg/day, 4.2% vs 11.6%; p<0.001	Recurrent or fatal VTE: 1.8% vs 1.3%; p=0.01	Recurrent or fatal VTE: 0.4% vs 5.6%; p<0.001	Recurrent VTE: 1.3% vs 7.1%; p<0.001	Symptomatic recurrent fatal or non-fatal VTE: 20 mg/day, 1.5% vs 4.4%; 10 mg/day, 1.2% vs 4.4%; p<0.001	Symptomatic recurrent VTE: 0.3% vs 0.4%; p – Not Reported (NR)
Primary safety endpoint (vs comparison)	Major bleeding: 2.5 mg/day, 0.2% vs 0.5%; 5 mg/day, 0.1% vs 0.5%; p=NR	Major bleeding: 0.9% vs 1.8%; p=0.06	Major bleeding: 0.3% vs 0%; p=1.0	Major bleeding: 0.7% vs 0%; p=0.11	Major bleeding: 20 mg/day, 0.5% vs 0.3%; p=0.32; 10 mg/day, 0.4% vs 0.3%; p=0.50	Major bleeding: 0.3% vs 0.7%; p=NR
Risk factors at baseline (%)						
Active cancer	1.7	4.2	0.2	4.5	2.6	NR
Unprovoked VTE	91.7	NR	NR	73.7	41.3	67.3

(20 мг и 10 мг) и АСК (100 мг/сутки), которые назначали для вторичной профилактики ВТЭ пациентам, завершившим 6–12-месячный прием антикоагулянтов. Оба режима дозирования ривароксабана в сравнении с приемом 100 мг/сутки АСК достоверно снижали уровень рецидивов симптоматической фатальной и нефатальной ВТЭ (HR=0,34, 95% ДИ: 0,20–0,59 и HR=0,26, 95% ДИ: 0,14–0,47 соответственно; $p<0,001$ для обеих сравниваемых групп), при этом количество геморрагических событий не имело существенных отличий в исследуемых группах (0,5%, 0,4% и 0,3% для 20 мг/сутки, 10 мг/сутки ривароксабана и 100 мг/сутки АСК соответственно) [13]. Результаты исследования EINSTEIN CHOICE продемонстрировали большую эффективность ривароксабана в дозах 20 и 10 мг для уменьшения риска рецидива ВТЭО по сравнению с аспирином при сопоставимой вероятности возникновения больших и клинически значимых кровотечений. При этом необходимо принимать во внимание, что доза ривароксабана 10 мг не показана пациентам с высоким риском рецидива ВТЭО, которые соответствовали критерию исключения (потребности в применении лечебных доз антикоагулянта) из исследования EINSTEIN CHOICE.

Основная цель исследования EINSTEIN CHOICE заключалась в подтверждении преимуществ ривароксабана в достижении первичной конечной точки (снижении уровня рецидивов ВТЭ) при сравнении с АСК, в то время как непосредственный сравнительный анализ эффективности и безопасности двух дозировок препарата не являлся приоритетной задачей. Поэтому однозначно судить о различиях двух режимов дозирования по показателю «польза/риск» не представляется возможным [13]. Полученные данные определяют выбор ПОАК (в частности ривароксабана), а не АСК для продленной терапии у большинства пациентов с эпизодом ВТЭО и существенным образом нивелируют ценность результатов исследований с АСК – ASPIRE и WARFASA [34, 35].

Объединенный анализ исследований EINSTEIN EXT и EINSTEIN CHOICE обнаружил новые закономерности рецидива ВТЭ у пациентов с тромбозом, спровоцированным малыми временными или постоянными факторами риска [15]. У пациентов со спровоцированной ВТЭ большими транзиторными факторами риска повторные тромботические события не встречались во всех исследуемых группах. Напротив, уровень рецидивов в случаях спровоцированного тромбоза малыми временными или малыми постоянными факторами риска был незначительно ниже, чем у пациентов с неспровоцированной ВТЭ (HR=0,81, 95% ДИ: 0,56–1,16 и HR=0,68, 95% ДИ: 0,32–1,30 соответственно). В то же время риск кровотечения на фоне продленной терапии ривароксабаном в данных группах пациентов не увеличивался в сравнении с АСК и плацебо.

Малые постоянные факторы риска включали почечную дисфункцию, семейный анамнез ВТЭ, парез или паралич нижних конечностей, в то время как малыми временными факторами риска являлись переезды >8 часов, беременность, терапия эстрогенами, травма нижней конечности с гипсовой иммобилизацией. Авторы исследования сделали вывод, что использование ривароксабана при продленной терапии у пациентов с наличием ВТЭО, спровоцированного малыми персистирующими или транзиторными факторами риска, достоверно уменьшает угрозу рецидива заболевания на 75% и не влияет на риск возникновения

кровотечения. Полученные данные свидетельствуют о том, что в ряде случаев пациенты с ВТЭ, спровоцированной малыми постоянными или временными факторами риска, могут рассматриваться в качестве кандидатов для продленной антикоагулянтной терапии (с учетом геморрагических рисков) [15].

Апиксабан: AMPLIFY-EXT

В исследовании AMPLIFY-EXT проводили сравнение двух дозировок апиксабана (5 мг и 2,5 мг дважды в сутки) с плацебо у пациентов, завершивших основной 6–12-месячный курс антикоагуляции. Оба режима дозирования препарата были связаны со снижением риска рецидива ВТЭ и смерти от всех причин в сравнении с плацебо (относительный риск (ОР) = 0,36, 95% ДИ: 0,25–0,53 и ОР=0,33, 95% ДИ: 0,22–0,48 соответственно; $p<0,001$) без увеличения количества больших кровотечений (0,1%, 0,2% и 0,5% соответственно). При этом суммарный показатель больших и клинически значимых кровотечений в группах двукратного приема 5 мг и 2,5 мг апиксабана не имел достоверных отличий от группы плацебо-контроля (ОР=1,62, 95% ДИ: 0,96–2,73 и ОР=1,20, 95% ДИ: 0,69–2,10 соответственно) [25]. Основная цель проекта AMPLIFY-EXT заключалась в подтверждении преимуществ апиксабана в достижении первичной конечной точки (снижении уровня рецидивов ВТЭ и уровня летальности от всех причин) при сравнении с плацебо, в то время как сравнительный межгрупповой анализ преимуществ и недостатков, связанных с применением двух дозировок препарата, не входил в задачи исследования [25].

Дабигатран: RE-MEDY и RE-SONATE

В обоих двойных слепых рандомизированных исследованиях проводилось сравнение двукратного суточного приема 150 мг дабигатрана с варфарином (группа активного контроля) и плацебо у пациентов, завершивших трехмесячный (или более продолжительный) курс антикоагулянтной терапии. Результаты исследования RE-SONATE указали на существенное снижение уровня рецидивов, фатальной ВТЭ или необъяснимой смерти на фоне приема дабигатрана по сравнению с плацебо (HR=0,08, 95% ДИ: 0,02–0,25; $p<0,001$). Вместе с тем, согласно данным проекта RE-MEDY, дабигатран не уступал по эффективности варфарину (HR=1,44, 95% ДИ: 0,78–2,64; $p=0,01$). При этом частота больших кровотечений не имела достоверных различий в исследуемых группах (дабигатран vs варфарин и vs плацебо = 0,9% vs 1,8% и 0,3% vs 0%). С другой стороны, суммарный показатель больших и клинически значимых кровотечений был значительно ниже в группе приема дабигатрана, по сравнению с варфарином (HR=0,54, 95% ДИ: 0,41–0,71; $p<0,001$), и в то же время существенно выше, чем в группе плацебо (HR=2,92, 95% ДИ: 1,52–5,60; $p=0,001$) [26].

■ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ИЗ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Доказательства, полученные из реальной клинической практики, помогают усилить результаты III фазы исследований. Так, объединенный анализ исследований XALIA (крупной проспективной международной

базы данных по использованию ривароксабана при ВТЭ), а также регистров SWIVTER, PREFER in VTE, GARFIELD-VTE, REMOTEV, Dresden non-VKA oral anticoagulant, RIETE продемонстрировал преимущества ПОАК в сравнении с АВК в части снижения уровня рецидивов ВТЭ и больших кровотечений, при этом полученные данные соответствовали результатам РКИ. Подтверждение эффективности и безопасности ПОАК в клинической практике является дополнительным аргументом при принятии решения о необходимости продления антикоагулянтной терапии [28–33].

■ СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РУКОВОДСТВА

Современные клинические рекомендации (Американской коллегии торакальных врачей (ACCP) 2016 года, ESC 2019 года, Ассоциации флебологов России (АФР) 2015 года, Американского общества клинических онкологов 2020 года) регламентируют режим и длительность антикоагулянтной терапии [10, 16, 22, 36]. Приведенные документы постулируют минимальную длительность антикоагулянтной терапии 3 месяца для любого тромботического события и 6 месяцев – для онкоассоциированного тромбоза. Именно в течение 3 месяцев антикоагулянты должны быть назначены всем пациентам с ВТЭО при отсутствии противопоказаний (класс и уровень доказательности – 1А) [16, 37].

В Российской Федерации обновленные в конце 2015 года рекомендации АФР, во многом схожие с зарубежными клиническими руководствами, рассматривают новые диагностические и терапевтические алгоритмы для пациентов с ВТЭ [22]. В соответствии с Российскими клиническими рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, после первого эпизода тромботического события пациенты должны получать лечение пероральными антикоагулянтами при продолжительности курса не менее 3 месяцев, а в случаях клинически спровоцированного проксимального тромбоза – в течение 6 месяцев. Продленная антикоагулянтная терапия рекомендована пациентам с неспровоцированным проксимальным ТГВ при условии низкого риска геморрагических осложнений, а также онкологическим и при рецидиве ВТЭО [22]. В версии рекомендаций ACCP 2016 года продление антикоагулянтной терапии после основного трехмесячного курса рекомендовано пациентам с неспровоцированным проксимальным ТГВ или ТЭЛА (2В), а также в случае рецидива ВТЭ (1В), при условии низкого или умеренного риска геморрагических осложнений [10].

Обновленное в 2019 году руководство ESC по ведению пациентов с ТЭЛА представило последние доказательства, связанные с продлением антикоагуляции в контексте расширенного перечня факторов риска повторных тромботических событий [16, 37]. Основным критерием, который определяет длительность антикоагулянтной терапии, является величина риска рецидива ВТЭО. Появление в последней версии клинического руководства ESC по диагностике и лечению ТЭЛА классификации трех групп риска упростило подход в отношении выбора оптимальной продолжительности лечения (табл. 4) [16]. Отмену антикоагулянтов по истечении 3 месяцев можно рекомендовать пациентам низкого риска повторной ВТЭ, у которых первый эпизод тромбоза был спровоцирован большим фактором риска (более чем в 10 раз повышающим вероятность возникновения ВТЭО; 1В). Пациентам среднего и высокого

риска рецидива ВТЭ по окончании трехмесячного срока следует продлить терапию антикоагулянтам, однако ее продолжительность четко не определена. Для таких категорий пациентов в клиническом руководстве ESC сроки терапии антикоагулянтам звучат как «anticoagulation of indefinite duration», что в переводе звучит как «неопределенно долго».

Таблица 4
Классификация факторов риска венозной тромбоземболии [16]

Оценка долго-срочного риска рецидива ВТЭ	Категория факторов риска для индексного события ТЭЛА	Примеры
Низкий риск (менее 3% в год)	Большие обратимые факторы, связанные с более чем 10-кратным повышением риска первичного эпизода ВТЭ (по сравнению с пациентами без фактора риска)	Операции под общей анестезией и продолжительностью более 30 минут. Постельный режим в условиях стационара в течение 3 и более дней вследствие острой формы патологии или обострения хронического заболевания. Травма с переломом костей
Средний риск (3–8% в год)	Обратимые факторы, связанные с менее чем 10-кратным увеличением риска первичного эпизода ВТЭ	Малая операция (общая анестезия <30 минут). Госпитализация менее 3 суток вследствие острой формы заболевания. Терапия эстрогенами / контрацепция. Беременность или послеродовой период. Постельный режим в амбулаторных условиях в течение ≥3 дней вследствие острой формы заболевания. Травма нижней конечности (без перелома), связанная с ограничением движений на ≥3 дней. Длительный авиаперелет
	Постоянные факторы риска (без онкологического заболевания)	Воспалительное заболевание кишечника. Активная фаза аутоиммунного заболевания
	Нет идентифицируемого фактора риска	
Высокий риск (больше 8% в год)		Активный онкологический процесс. Один или несколько предыдущих эпизодов ВТЭ в отсутствие основного обратимого (транзиторного) фактора. Антифосфолипидный синдром

Table 4
Classification of risk factors of venous thromboembolism [16]

Estimated risk for long-term recurrence	Risk factor category for PE index	Examples
Low (<3% per year)	Major transient or reversible factors associated with >10-fold increased risk for the index VTE event (compared to patients without the risk factor)	Surgery with general anaesthesia for >30 min Bed rest in hospital (only "bathroom privileges") for ≥3 days due to acute illness, or acute exacerbation of a chronic illness Trauma with fractures
Intermediate (3–8% per year)	Transient or reversible factors associated with ≤10-fold increased risk for the first (index) VTE	Minor surgery (general anaesthesia for <30 min) Admission to hospital for <3 days with acute illness Estrogen therapy/contraception Pregnancy or puerperium Bed rest out of hospital for ≥3 days with acute illness Leg injury (without fracture) associated with reduced mobility for ≥3 days Long flight
	Non-malignant persistent risk factors	Inflammatory bowel disease Active autoimmune disease
	No identifiable risk factor	
High (>8% per year)		Active cancer One or more previous episodes of VTE in the absence of a major transient or reversible factor Antiphospholipid antibody syndrome

За исключением пациентов с антифосфолипидным синдромом, наиболее предпочтительной терапевтической опцией являются ПОАК. Первый эпизод ТЭЛА, ассоциированный с влиянием малого фактора риска, также может рассматриваться в качестве основания для продления антикоагуляции. Пациентам с неспровоцированным рецидивом ТЭЛА показана пожизненная терапия антикоагулянтами [10, 16]. Через 6 месяцев от начала лечения у пациентов с ТЭЛА и отсутствием онкологического заболевания для продления антикоагуляции допускается уменьшение суточных дозировок ривароксана и апиксана [37].

Заместительная терапия эстрогенами относится к временным малым факторам риска ВТЭ, и в случае отмены такого лечения вероятность рецидива эстроген-ассоциированной ВТЭ оценивается как низкая [20, 38–41]. При этом риск первого эпизода тромботического события на фоне приема эстрогенсодержащих лекарственных средств или контрацептивов, как правило, невысокий и зависит от состава препарата, пути его попадания в организм, возраста пациента и длительности лечения [42, 43]. Оральный прием эстрогенов сопряжен с 3–6-кратным повышением риска ВТЭ, при этом абсолютное количество заболевших достигает 1–3 случая на 10 000 женщин в год. Необходимо отметить, что наибольший риск ВТЭ отмечается в первые 6–12 месяцев от начала гормональной терапии, после чего постепенно уменьшается [43]. У молодых женщин с ТЭЛА, обусловленной приемом комбинированных оральных контрацептивов, последнее руководство ESC указывает на необходимость применения альтернативных методов контрацепции и завершения антикоагулянтной терапии через 3 месяца [16]. Пациентам, которые не соответствуют обозначенным критериям, следует проводить количественную оценку вероятности рецидива ВТЭ и назначать продленную терапию, как в случаях острой ТЭЛА с неустановленным фактором риска [16].

Беременность также рассматривается в качестве малого временного фактора риска ВТЭ [10, 16, 20]. После первого эпизода ВТЭ, возникшего в период гестации, риск возникновения повторного тромботического события считается незначительным, однако с каждой последующей беременностью и родами вероятность рецидива ВТЭ возрастает. В настоящее время отсутствуют научно подтвержденные данные, которые бы обосновывали оптимальную длительность антикоагулянтной терапии ВТЭ у беременных [16, 44–46]. Представляется, что продленный прием антикоагулянтов в указанной группе пациенток не является стандартной опцией. Так, в соответствии с обновленными рекомендациями ESC, беременным с острым эпизодом ТЭЛА показано лечение низкомолекулярными гепаринами (НМГ) на протяжении оставшегося периода гестации и в течение 6 недель после родов [16]. При каждой последующей беременности потребность в назначении профилактической антикоагуляции следует рассматривать в индивидуальном порядке. Препаратами выбора для лечения ВТЭ у беременных являются НМГ, поскольку варфарин и ПОАК проникают через плаценту и могут быть причиной эмбриопатий [10, 16, 47–51]. С другой стороны, в послеродовом периоде кормящие матери могут перейти на прием варфарина (при МНО 2,0–3,0). В связи с отсутствием серьезной доказательной базы относительно безопасности и эффективности ПОАК в перинатальном

периоде, их применение у беременных и в период лактации показано [52–54]. Если женщина не планирует грудное вскармливание, антикоагуляцию НМГ или АВК можно заменить ПОАК. В большинстве руководств рекомендуемый срок терапевтической антикоагуляции после родов составляет 6 недель, а ее общая продолжительность должна быть не менее 3 месяцев [55, 56]. Необходимость продления (>3 месяцев) антикоагулянтной терапии определяется индивидуально и зависит, как правило, от основной причины, вызвавшей ВТЭ, и сохранения резидуальной обструкции подвздошной и/или бедренной вен [56–58].

■ ОПРЕДЕЛЕНИЕ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ

Среди известных факторов риска геморрагических осложнений выделяют пожилой возраст, кровотечение в анамнезе или анемию, активный рак, перенесенный инсульт (геморрагический или ишемический), хроническую почечную или печеночную недостаточность, сопутствующий прием антитромбоцитарных или нестероидных противовоспалительных препаратов, другие серьезные острые или хронические заболевания, а также неудовлетворительный контроль за проводимой антикоагулянтной терапией [59]. Профилактика геморрагических осложнений должна быть направлена в том числе на модификацию иных факторов риска (например, лечение артериальной гипертензии, уменьшение длительности и интенсивности комбинированного применения нестероидных противовоспалительных и антитромбоцитарных препаратов, отказ от употребления алкоголя) [60].

Что же касается риска кровотечения на фоне продленной антикоагулянтной терапии, то на сегодняшний день отсутствуют валидированные шкалы и инструменты для его оценки. Рекомендации АССП 2016 года предлагают учитывать общее количество известных факторов риска, на основании которых рассчитывается возможная вероятность возникновения геморрагических осложнений в течение 1 года антикоагулянтной терапии [10]. Однако следует иметь в виду, что данные цифры получены преимущественно на популяции пациентов, принимающих АВК. Учитывая, что ПОАК имеют более безопасный профиль в сравнении с АВК, можно ожидать значительного уменьшения их количества. Данная модель может быть рекомендована для оценки индивидуального риска кровотечения при продленной терапии.

Шкала HAS-BLED (**H**ypertension, **A**bnormal renal/liver function, **S**troke, **B**leeding history or predisposition, **L**abile international normalized ratio, **E**lderly, **D**rugs/alcohol concomitantly) является еще одной известной опцией для прогнозирования риска больших кровотечений у пациентов с фибрилляцией предсердий. По предварительным данным, шкала HAS-BLED обладает приемлемой прогностической значимостью также у пациентов с ВТЭ в первые 6 месяцев антикоагуляции, однако нуждается в последующей адаптации и валидации [61, 62].

■ ОЦЕНКА РИСКА РЕЦИДИВА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

В большинстве случаев решение о продлении антикоагулянтной терапии принимается на основании оценки факторов риска и клинических

проявлений ВТЭ. Однако в некоторых ситуациях следует рассматривать дополнительные параметры – уровень D-димера, локализацию ТГВ (протяженный проксимальный vs дистальный) и характер ТЭЛА (сегментарная или субсегментарная vs массивная или субмассивная, высокого или промежуточного риска), наличие посттромботического или постэмболического (для ТЭЛА) синдрома, предпочтения пациента, семейный анамнез ВТЭ и результаты тестирования на тромбофилию. В настоящее время в клинической практике используется несколько прогностических моделей, которые позволяют оценить риск повторных тромботических событий и геморрагических осложнений в случае продления антикоагулянтной терапии.

Оценка уровня D-димера в связи с его высокой прогностической значимостью после прекращения антикоагулянтной терапии является важным компонентом Венской предиктивной модели. Данная предиктивная модель, основанная на трех ключевых параметрах (пол пациента, локализация ТГВ и концентрация D-димера), позволяет прогнозировать вероятность рецидива ВТЭ в течение 12 и 60 месяцев и, в зависимости от полученных результатов, планировать проведение антикоагулянтной терапии (табл. 5) [37, 63, 64].

Таблица 5
Прогностические модели для оценки риска рецидива после первого эпизода неспровоцированной ВТЭ [63–66]

Модель	Параметры	Валидация	Вероятность рецидива
Венская	Уровень D-димера через 3 недели, 3, 9, 15 и 24 месяца после отмены антикоагуляции. Мужской пол. Локализация (дистальный или проксимальный ТГВ, ТЭЛА)	Да	Рассчитывается по номограммам в различные временные периоды
DASH	Повышенный уровень D-димера через 3–5 недель после отмены антикоагуляции. Мужской пол. Возраст <50 лет. ВТЭ не связана с приемом эстрогенов	Да	~3,1% в течение года у пациентов с низким баллом (≤1)
Men Continue and HERDOO2	Повышенный уровень D-димера (≥250 мкг/л) накануне отмены антикоагулянтов. Симптомы ПТБ. Возраст ≥65 лет. ИМТ ≥30 кг/м ²	Да	Оценивается только у женщин. В течение года 1,3–1,6% у женщин с низким баллом (≤1)

Table 5
Prognostic models for assessment of the risk of recurrence after the first episode of unprovoked VTE [63–66]

Model	Parameters	Validation	Recurrence risk
Vienna prediction model	D-dimer level in 3 weeks and 3, 9, 15, 24 months after stopping anticoagulation Male sex VTE location (distal or proximal deep vein thrombosis [DVT], pulmonary embolism)	Yes	Different nomograms to calculate the risk of VTE recurrence in different times
DASH	Abnormal D-dimer in 3–5 weeks after stopping anticoagulation Male sex Age <50 years VTE not associated with estrogen-progestogen therapy in women	Yes	Patients with low score (≤1) have an annual recurrence rate of 3.1%
Men Continue and HERDOO2	Abnormal D-dimer (≥250 µg/L) before stopping anticoagulation Post-thrombotic symptoms Age ≥65 years BMI ≥30 kg/m ²	Yes	Applicable to women only. Women with low score (≤1) have an annual recurrence rate of 1.3–1.6%

Шкала DASH (**D**-dimer, **A**ge, **S**ex, **H**ormonal therapy), разработанная группой международных экспертов на основании метаанализа 7 проспективных исследований, позволяет объективизировать прогноз в отношении возможного рецидива неспровоцированной ВТЭ и тем самым принять решение о прекращении антикоагуляции после 3–6-месячного курса лечения [65]. В соответствии со шкалой DASH, пациенты, набравшие ≥ 2 баллов, входят в категорию высокого риска повторного тромботического события и являются кандидатами для продления терапии. В процессе внешней валидации была подтверждена возможность применения шкалы DASH в различных возрастных группах, тем не менее, у пациентов в возрасте >65 лет вероятность рецидива составляет $>5\%$ даже в случаях прогнозируемого низкого риска ВТЭ (табл. 5) [63–66]. Следует отметить, что оценка предиктивной значимости шкалы DASH проводилась преимущественно у пациентов, получавших АВК, в то время как в отношении других классов антикоагулянтов доказательная база указанной прогностической модели весьма ограничена [65].

Третья оценочная шкала Men Continue and HERDOO2 применяется у пациентов с неспровоцированным эпизодом ВТЭ, а также у женщин с эстроген-индуцированным тромботическим событием [66, 67]. Наличие любого из обозначенных прогностических критериев: уровня D-димера ≥ 250 мкг/л накануне отмены антикоагулянтов, симптомов ПТС (гиперпигментации, отека и гиперемии), возраста ≥ 65 лет, индекса массы тела ≥ 30 кг/м² – для мужчин с неспровоцированной ВТЭ является основанием для продленного приема антикоагулянтов, в то время как для пациентов женского пола указанная рекомендация справедлива при сумме баллов ≥ 2 (табл. 5).

Таким образом, постоянным компонентом всех перечисленных шкал является D-димер, значения которого подлежат оценке или на фоне проводимой антикоагулянтной терапии (для шкалы Men Continue and HERDOO2), или после ее завершения (для Венской модели и шкалы DASH) [63, 65, 66]. Положительный тест на D-димер обладает меньшей прогностической значимостью у пациентов мужского пола, поскольку даже при его нормальных значениях вероятность рецидива ВТЭ в мужской популяции после отмены антикоагулянтной терапии остается весьма высокой [10].

Прогностические шкалы являются важным инструментом при выборе тактики ведения пациентов с ВТЭ, однако в настоящее время их широкое применение ограничено отсутствием надежной внешней валидации. Как продемонстрировало исследование DULCIS, прекращение антикоагулянтной терапии может быть обосновано при получении результатов последовательных отрицательных тестов на D-димер, поскольку в этом случае риск рецидива ВТЭ признается низким [67].

■ КОМУ ПОКАЗАНА ПРОДЛЕННАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ?

В соответствии с современными руководствами и последними научными данными, решение о продлении антикоагулянтной терапии носит пошаговый характер и зависит от соотношения «польза/риск», которое может со временем изменяться [10, 16, 20, 22, 36]. В этом решении могут помочь рекомендации ESC 2019 года, где основным критерием,

определяющим длительность антикоагулянтной терапии, является величина риска рецидива ВТЭО [16]. В рекомендациях ESC определены три группы риска рецидива: низкий, средний и высокий. Пациентам среднего и высокого риска следует продлить терапию антикоагулянтами, при этом в актуальных клинических руководствах ESC и АССР длительность подобной антикоагулянтной терапии сформулирована как «неопределенно долго». Пациенты, получающие продленную антикоагуляцию, подлежат динамической (как минимум ежегодной) переоценке риска рецидива ВТЭ и кровотечения [10, 16]. С помощью номограммы Венской предсказательной модели можно рассчитать вероятность индивидуального риска на предстоящие 12 и 60 месяцев и, в зависимости от полученных результатов, планировать дальнейшее проведение антикоагулянтной терапии [63]. Рекомендации АССР 2016 предлагают в качестве оснований для определения показаний к продлению антикоагулянтной терапии сверх стандартного трехмесячного периода использовать характеристику первичного эпизода ВТЭО вместе со специальной шкалой оценки риска кровотечений на фоне длительной терапии антикоагулянтами [10].

Улучшенный профиль безопасности и удобство применения выгодно отличают ПОАК от АВК. При невозможности продления вторичной профилактики для большинства пациентов с высоким риском тромботических событий приемлемой альтернативой ведения являются клиническая настороженность и своевременная диагностика. Иными словами, наблюдение за пациентом не заканчивается после отмены антикоагулянтной терапии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вероятность возникновения повторных тромботических событий во многом определяется индивидуальными факторами риска, которые отличаются по степени значимости и могут носить обратимый или перманентный характер. На сегодняшний день накоплено достаточное количество данных, которые свидетельствуют о возможности безопасной продленной (на протяжении нескольких лет) профилактики рецидива венозной тромбоземболии. Однако вопрос относительно конкретных сроков антикоагулянтной терапии остается весьма сложным, поскольку определяется балансом эффективности и безопасности используемого препарата. На сегодняшний день не вызывают возражений известные рекомендации, связанные с продлением (>3–6 месяцев) антикоагулянтной терапии у пациентов с венозной тромбоземболией, спровоцированной большими постоянными факторами риска (например, антифосфолипидным синдромом или онкологическим заболеванием). В то же время у ряда пациентов с преходящими факторами риска и при условии их надежной элиминации следует рассматривать возможность отмены антикоагуляции по истечении нескольких месяцев после периода трехмесячной терапии. Как показали последние исследования, у пациентов с тромбозами, спровоцированными малыми персистирующими и временными факторами риска, длительное применение пероральных антикоагулянтов обладает рядом преимуществ. Новые данные, полученные в результате исследований прямых оральных антикоагулянтов, а также обновленные международные рекомендации наряду с

прогностическими шкалами могут способствовать принятию обоснованных клинических решений в части продления антикоагуляции в указанной группе пациентов. В перспективе требуется разработка соответствующих рекомендаций по длительности антикоагулянтной терапии при особых обстоятельствах, например, на фоне приема эстрогенов, у пациентов с наследственной тромбофилией, у беременных и лиц, занимающихся травмоопасными видами спорта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wendelboe A.M., Raskob G.E. (2016) Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res.*, 118 (9), pp. 1340–7. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306841>
- Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A., Arcelus J.L., Bergqvist D., Brecht J.G. (2007) Europe V.T.E.I.A.G.i., Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.*, 98 (4), pp. 756–64.
- Nicholson M., Chan N., Bhagirath V., Ginsberg J. (2020) Prevention of venous thromboembolism in 2020 and beyond. *J Clin Med.*, 9 (8): 2467. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm9082467>
- Gómez-Outes A., Suárez-Gea M.L., Lecumberri R., Terleira-Fernández A.I., Vargas-Castrillón E. (2014) Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. *Vasc Health Risk Manag.*, 10, pp. 627–39. Available at: <https://doi.org/10.2147/VHRM.S50543>
- Kahn S.R., Galanaud J.P., Vedantham S., Ginsberg J.S. (2016) Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*, 41 (1), pp. 144–53. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1312-5>
- Becattini C., Agnelli G., Pesavento R., Silingardi M., Poggio R., Taliani M.R. (2006) Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*, 130 (1), pp. 172–5. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.130.1.172>
- Prandoni P., Lensing A.W., Cogo A., Cuppini S., Villalta S., Carta M. (1996) The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.*, 125 (1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001>
- Prandoni P., Noventa F., Ghirarduzzi A., Pengo V., Bernardi E., Pesavento R. (2007) 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*, 92 (2), pp. 199–205. Available at: <https://doi.org/10.3324/haematol.10516>
- Limone B.L., Hernandez A.V., Michalak D., Bookhart B.K., Coleman C.I. (2013) Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Thromb Res.*, 132 (4), pp. 420–6. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.08.003>
- Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., Blaivas A., Jimenez D., Bounameaux H. (2016) Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*, 149 (2), pp. 315–352. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.026>
- Christiansen S.C., Cannegieter S.C., Koster T., Vandenbroucke J.P., Rosendaal F.R. (2005) Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA*, 293 (19), pp. 2352–61. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.293.19.2352>
- Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S. (2010) EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.*, 363 (26), pp. 2499–510. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>
- Weitz J.J., Lensing A.W.A., Prins M.H., Bauersachs R., Beyer-Westendorf J., Bounameaux H. (2017) EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.*, 76 (13), pp. 1211–22. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1700518>
- Cohen A.T., Bauersachs R. (2019) Rivaroxaban and the EINSTEIN clinical trial programme. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 30 (3), pp. 85–95. Available at: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000800>
- Prins M.H., Lensing A.W.A., Prandoni P., Wells P.S., Verhamme P., Beyer-Westendorf J. (2018) Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.*, 2 (7), pp. 788–96. Available at: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018017160>
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P.; ESC Scientific Document Group (2020) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.*, 41 (4), pp. 543–603. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
- Weitz J.J., Prandoni P., Verhamme P. (2020) Anticoagulation for patients with venous thromboembolism: when is extended treatment required? *TH Open*, 4 (4), pp. 446–456. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1721735>
- Iorio A., Kearon C., Filippucci E., Marcucci M., Macura A., Pengo V. (2010) Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med.*, 170 (19), pp. 1710–6. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.367>
- Kearon C., Iorio A., Palareti G.; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH (2010) Risk of recurrent venous thromboembolism after stopping treatment in cohort studies: recommendation for acceptable rates and standardized reporting. *J Thromb Haemost.*, 8 (10), pp. 2313–5. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03991.x>
- Kearon C., Ageno W., Cannegieter S.C., Cosmi B., Geersing G.J., Kyrle P.A.; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease (2016) Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.*, 14 (7), pp. 1480–3. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.13336>

21. Anderson F.A. Jr, Spencer F.A. (2003) Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*, 107 (23 Suppl 1), pp. 9–16. Available at: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>
22. (2015) Russian clinical recommendations on diagnostics, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Phlebology*, 4, pp. 8–45 (in Russian).
23. Pengo V., Ruffatti A., Legnani C., Greslele P., Barcellona D., Erba N. (2010) Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost.*, 8 (2), pp. 237–42. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03674.x>
24. Nemeth B., Lijfering W.M., Nelissen R.G.H.H. (2019) Risk and risk factors associated with recurrent venous thromboembolism following surgery in patients with history of venous thromboembolism. *JAMA Netw Open*, 2 (05): e193690.
25. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M.; AMPLIFY-EXT Investigators (2013) Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.*, 368 (8), pp. 699–708. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>
26. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Schellong S., Eriksson H., Baanstra D.; RE-MEDY Trial Investigators RE-SONATE Trial Investigators (2013) Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.*, 368 (8), pp. 709–18. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113697>
27. Raskob G., Ageno W., Cohen A.T., Brekelmans M.P., Grosso M.A., Segers A. (2016) Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol.*, 3 (5), pp. 228–36. Available at: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)00023-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00023-5)
28. Turpie A.G.G., Mantovani L.G., Haas S.K., Kreutz R., Monje D., Schneider J. (2017) A pooled analysis of the XALIA and XALIA-LEA non-interventional studies of rivaroxaban versus standard anticoagulation in venous thromboembolism. *Blood*, 130 (01): 2386. Available at: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.2386.2386
29. Keller L., Marten S., Hecker J., Sahin K., Tittel L., Beyer-Westendorf J. (2018) Venous thromboembolism therapy with rivaroxaban in daily care patients: Results from the Dresden NOAC registry. *Int J Cardiol.*, 257, pp. 276–82. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.10.097>
30. Cohen A.T., Gitt A.K., Bauersachs R., Fronk E.M., Laeis P., Mismetti P. (2017) The management of acute venous thromboembolism in clinical practice. Results from the European PREFER in VTE Registry. *Thromb Haemost.*, 117 (7), pp. 1326–37. Available at: <https://doi.org/10.1160/TH16-10-0793>
31. Gaertner S., Cordeanu E.M., Nouri S., Fallar A.M., Frantz A.S., Mirea C. (2017) Rivaroxaban versus standard anticoagulation for symptomatic venous thromboembolism (REMOTEV observational study): analysis of 6-month outcomes. *Int J Cardiol.*, 226, pp. 103–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.045>
32. Trujillo-Santos J., Di Micco P., Dentali F., Douketis J., Diaz-Peromingo J.A., Núñez M.J. (2017) Real-life treatment of venous thromboembolism with direct oral anticoagulants: The influence of recommended dosing and regimens. *Thromb Haemost.*, 117 (2), pp. 382–9. Available at: <https://doi.org/10.1160/TH16-07-0494>
33. Bounameaux H., Haas S., Farjat A.E., Ageno W., Weitz J.L., Goldhaber S.Z. (2020) Comparative effectiveness of oral anticoagulants in venous thromboembolism: GARFIELDVTE. *Thromb Res.*, 191, pp. 103–12. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.036>
34. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K., Mister R., Gallus A., Ockelford P. (2012) Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.*, 367 (21), pp. 1979–87. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1210384>
35. Becattini C., Agnelli G., Schenone A., Eichinger S., Bucherini E., Silingardi M. (2012) Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med.*, 366 (21), pp. 1959–67. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114238>
36. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. (2020) Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.*, 38 (5), pp. 496–520. Available at: <https://doi.org/10.1200/jco.19.01461>
37. Mazzolai L., Abouyans V., Ageno W., Agnelli G., Alatri A., Bauersachs R. (2018) Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J.*, 39 (47), pp. 4208–18. Available at: <https://doi.org/10.1016/10.1093/eurheartj/ehx003>
38. Olié V., Plu-Bureau G., Conard J., Horellou M.H., Canonic M., Scarabin P.Y. (2011) Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause*, 18 (5), pp. 488–93. Available at: <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f9f7c3>
39. Konstantinides S.V., Meyer G. (2019) The 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.*, 40 (42), pp. 3453–5. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz726>
40. Kearon C., Spencer F.A., O'Keefe D., Parpia S., Schulman S., Baglin T. (2015) D-dimer Optimal Duration Study Investigators. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study. *Ann Intern Med.*, 162 (1), pp. 27–34. Available at: <https://doi.org/10.7326/M14-1275>
41. Kearon C., Parpia S., Spencer F.A., Schulman S., Stevens S.M., Shah V. (2019) Long-term risk of recurrence in patients with a first unprovoked venous thromboembolism managed according to d-dimer results; a cohort study. *J Thromb Haemost.*, 17 (7), pp. 1144–52. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.14458>
42. Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. (2019) Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*, 364: k4810. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4810>
43. Gomes M.P., Deitcher S.R. (2004) Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med.*, 164 (18), pp. 1965–76. Available at: <https://doi.org/10.1001/archinte.164.18.1965>
44. Baglin T., Luddington R., Brown K., Baglin C. (2003) Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet*, 362 (9383), pp. 523–6. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14111-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14111-6)
45. De Stefano V., Martinelli I., Rossi E., Battaglioli T., Za T., Mannuccio Mannucci P. (2006) The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. *Br J Haematol.*, 135 (3), pp. 386–91. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06317.x>
46. Ewins K., Ni Ainle F. (2019) VTE risk assessment in pregnancy. *Res Pract Thromb Haemost.*, 4 (2), pp. 183–92. Available at: <https://doi.org/10.1002/rth2.12290>
47. Mercury Pharma Group Ltd. *Warfarin 0.5 mg tablets*. Accessed September 21, 2020 at: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2803/smpc>
48. Bayer AG. *Annex I: Summary of product characteristics. Xarelto 2.5 mg film-coated tablets*. Accessed July 30, 2020 at: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/xareltoepar-product-information_en.pdf
49. Bristol Myers Squibb. *Annex I: Summary of product characteristics Eliquis 2.5 mg film-coated tablets*. Accessed July 30, 2020 at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002148/WC500107728.pdf
50. Daiichi Sankyo Europe GmbH H. *Annex I: Summary of product characteristics. Lixiana*. Accessed September 8, 2020 at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002629/WC500189045.pdf

51. Boehringer Ingelheim International GmbH. *Annex I: Summary of product characteristics Pradaxa*. Accessed September 8, 2020 at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_information/human/000829/WC500041059.pdf
52. Middeldorp S., Ganzvoort W. (2020) How I treat venous thromboembolism in pregnancy. *Blood*, 136 (19), pp. 2133–42. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000963>
53. Wiesen M.H., Blaich C., Muller C., Streichert T., Pfister R., Michels G. (2016) The direct factor Xa inhibitor rivaroxaban passes into human breast milk. *Chest*, 150 (1), pp. 1–4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.021>
54. Burnett A.E., Mahan C.E., Vazquez S.R., Oertel L.B., Garcia D.A., Ansell J. (2016) Guidance for the practical management of the direct oral anticoagulants (doacs) in VTE treatment. *J Thromb Thrombolysis*, 41 (1), pp. 206–32. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1310-7>
55. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S., Veenstra D.L., Prabulos A.M., Vandvik P.O. (2012) VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 141 (2 Suppl), pp. 691–736. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.11-2300>
56. O'Shaughnessy F., O'Reilly D., Ni Áinle F. (2020) Current opinion and emerging trends on the treatment, diagnosis and prevention of pregnancy-associated venous thromboembolic disease: a review. *Transl Res.*, 225, pp. 20–32. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.06.004>
57. McLintock C., Brighton T., Chunilal S., Dekker G., McDonnell N., McRae S. (2012) Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*, 52 (1), pp. 14–22. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2011.01361.x>
58. Linnemann B., Seelbach-Goebel B., Heimerl S., Hart C. (2020) How Do We Treat Pregnancy-Related Venous Thromboembolism? *Hamostaseologie*, 40 (1), pp. 54–63. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700501>
59. Shoeb M., Fang M.C. (2013) Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants. *J Thromb Thrombolysis*, 35 (3), pp. 312–9. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0899-7>
60. Klok F.A., Huisman M.V. (2020) How I assess and manage the risk of bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Blood*, 135 (10), pp. 724–34. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.2019001605>
61. Kooiman J., van Hagen N., Iglesias Del Sol A., Planken E.V., Lip G.Y., van der Meer F.J. (2015) The HAS-BLED score identifies patients with acute venous thromboembolism at high risk of major bleeding complications during the first six months of anticoagulant treatment. *PLoS One*, 10 (4): e0122520. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122520>
62. Brown J.D., Goodin A.J., Lip G.Y.H., Adams V.R. (2018) Risk stratification for bleeding complications in patients with venous thromboembolism: application of the HAS-BLED bleeding score during the first 6 months of anticoagulant treatment. *J Am Heart Assoc.*, 7 (6): e007901. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007901>
63. Tritschler T., Méan M., Limacher A., Rodondi N., Aujesky D. (2015) Predicting recurrence after unprovoked venous thromboembolism: prospective validation of the updated Vienna Prediction Model. *Blood*, 126 (16), pp. 1949–51. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-04-641225>
64. Eichinger S., Heinze G., Kyrle P.A. (2014) D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc.*, 3 (1): e000467. Available at: <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000467>
65. Tosetto A., Testa S., Martinelli I., Poli D., Cosmi B., Lodigiani C. (2017) External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost.*, 15 (10), pp. 1963–70. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.13781>
66. Kyrle P.A., Eischer L. (2013) Predicting the risk of recurrent venous thromboembolism. The Austrian study on recurrent venous thromboembolism (AUREC). *Hamostaseologie*, 33 (3), pp. 201–9. Available at: <https://doi.org/10.5482/HAMO-13-03-0018>
67. Palareti G., Cosmi B., Legnani C., Antonucci E., De Micheli V., Ghirarduzzi A.; DULCIS (D-dimer and Ultrasonography in Combination Italian Study) Investigators (2014) D-dimer to guide the duration of anticoagulation in patients with venous thromboembolism: a management study. *Blood*, 124 (2), pp. 196–203. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-01-548065>

Подана/Submitted: 09.09.2021

Принята/Accepted: 18.10.2021

Контакты/Contacts: vladimirkh77@mail.ru