

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

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

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

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

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

Ривароксабан снижает риск развития посттромботического синдрома: систематический обзор и метаанализ

Rivaroxaban Reduces the Risk of Post-Thrombotic Syndrome: a Systematic Review and Meta-Analysis

Резюме

Введение. Посттромботический синдром (ПТС) является одним из наиболее распространенных поздних осложнений тромбоза глубоких вен (ТГВ). Прямые оральные антикоагулянты рекомендованы для лечения ТГВ, однако их преимущества в предотвращении ПТС остаются неизученными. Недавние исследования позволили предположить, что ривароксабан по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) более существенно снижает риск развития ПТС. С целью оценки эффективности ривароксабана и АВК в части предупреждения ПТС у пациентов с ТГВ был проведен метаанализ доступных сравнительных исследований.

Цель. Систематизация и метаанализ результатов доступных сравнительных исследований, связанных с оценкой распространенности ПТС в зависимости от вида антикоагулянтной терапии.

Материалы и методы. Стратегия поиска предполагала селекцию всех исследований, посвященных возникновению ПТС после перенесенного ТГВ, в наукометрических базах данных Pubmed, EMBASE и Cochrane Library, опубликованных до 1 мая 2021 года. Исходы антикоагулянтной терапии оценивали по снижению общей частоты встречаемости ПТС, а также риска развития каждой из форм ПТС (легкой, умеренной, тяжелой) и венозной язвы.

Результаты. Шесть сравнительных исследований, которые включали 1069 участников, были отобраны для метаанализа. Из 1069 пациентов 574 (53,7%) получали ривароксабан и 495 (46,3%) – варфарин. В группе приема ривароксабана отмечалось значимое снижение количества случаев ПТС по сравнению с группой лечения варфарином (отношение шансов (ОШ): 0,53; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,39–0,71, $P < 0,0001$). Более того, частота встречаемости ПТС тяжелой степени была меньше в группе пациентов, принимавших ривароксабан (3,9% vs 7,8%; ОШ: 0,48; 95% ДИ: 0,27–0,88, $P = 0,02$). Аналогичная (но статистически незначимая) тенденция наблюдалась в части снижения риска ПТС легкой и умеренной степени тяжести и венозной язвы (ОШ: 0,7; 95% ДИ: 0,49–1,01, $P = 0,06$; ОШ: 0,44; 95% ДИ: 0,15–1,3, $P = 0,14$; ОШ: 0,25; 95% ДИ: 0,05–1,22, $P = 0,09$ соответственно).

Заключение. Применение ривароксабана для лечения ТГВ приводит к снижению кумулятивного риска ПТС по сравнению с АВК. Пациенты, получавшие лечение ривароксабаном, значительно реже сталкивались с возникновением любой из форм ПТС. Вместе с тем для

подтверждения полученных данных требуется проведение крупных хорошо спланированных исследований.

Ключевые слова: антикоагулянты, ингибиторы Ха фактора, посттромботический синдром, ривароксабан, варфарин.

Abstract

Introduction. Post-thrombotic syndrome (PTS) is the most common long-term complication of deep vein thrombosis (DVT). Direct oral anticoagulants are recommended for the treatment of DVT, but the benefits are uncertain in prevention of PTS. Recent studies let to suggest that rivaroxaban may reduce PTS events if compared to vitamin-K antagonists (VKAs). We performed a systematic review and meta-analysis of available comparative studies to assess the efficacy of rivaroxaban versus VKA for reduction of the risk of PTS in patients with DVT.

Purpose. Systematization and meta-analysis of the results of available comparative studies related to the assessment of the prevalence of post-thrombotic syndrome depending on the type of anticoagulant therapy.

Materials and methods. We searched the PubMed, EMBASE, and Cochrane Library for studies reporting on the development of PTS after acute DVT from inception until May 2021. The outcomes were the overall risk reduction of PTS, the risks of each PTS category (mild, moderate, severe), and venous ulcer.

Results. Six comparative studies that included 1,069 participants were qualified for this meta-analysis. In all studies, rivaroxaban was compared with initial low-molecular-weight heparin followed by warfarin. From 1,069 patients, 574 (53.7%) ones received rivaroxaban and 495 (46.3%) ones – warfarin. The rivaroxaban group had a significant reduction of PTS development if compared with the warfarin group (odds ratio [OR]: 0.53; 95% confidence interval [CI]: 0.39–0.71, $P=0.0001$). Furthermore, severe PTS was less common in the rivaroxaban group than in the warfarin group (3.9% vs 7.8%; OR: 0.48; 95% CI: 0.27–0.88, $P=0.02$). There was also a similar trend towards the reduced risk of mild PTS, moderate PTS, and venous ulcer, although not statistically significant (OR: 0.7; 95% CI: 0.49–1.01, $P=0.06$; OR: 0.44; 95% CI: 0.15–1.3, $P=0.14$; OR: 0.25; 95% CI: 0.05–1.22, $P=0.09$, respectively).

Conclusion. In comparison with VKAs, the use of rivaroxaban for DVT treatment is associated with the reduced risk of PTS. Patients treated with rivaroxaban developed each of the three PTS categories more rarely. However, well-designed studies with larger sample sizes are required to confirm our findings.

Keywords: anticoagulants, factor Xa inhibitors, post-thrombotic syndrome, rivaroxaban, warfarin.

■ ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) связан с риском развития тяжелых, угрожающих жизни осложнений – тромбозмболии легочной артерии (ТЭЛА) и значительно реже флегмазии конечности. К отдаленным последствиям ТГВ относится посттромботический синдром (ПТС), который возникает вследствие прогрессирования хронической венозной недостаточности или рецидива тромботических событий. Хронические осложнения ТГВ могут представлять потенциальную опасность и приводить к повторному возникновению неотложных состояний.

Последние годы ознаменовались широким внедрением в клиническую практику прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) – ингибиторов

тромбина (дабигатрана) и Ха фактора (ривароксабана, аписабана и эдоксабана). Рандомизированные клинические исследования (РКИ) продемонстрировали сопоставимую эффективность и более высокую безопасность ПОАК по сравнению с общепринятой мост-терапией ТГВ антагонистами витамина К (АВК) как в случаях начальной, так и длительной (3–6 месяцев) антикоагуляции [1]. Последующие сообщения были посвящены продленному применению ПОАК для вторичной профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) после острого тромботического события. Как показал недавний метаанализ, ПОАК обладали аналогичной эффективностью и приемлемой безопасностью в части предупреждения рецидивов ВТЭ по сравнению со стандартной терапией АВК [2].

После признания ведущими экспертными сообществами ПОАК в качестве препаратов выбора для лечения ВТЭ их применение в клинической практике стремительно возросло благодаря улучшенному профилю эффективности и безопасности, удобству для пациентов, небольшому количеству пищевых и лекарственных взаимодействий, предсказуемости терапевтического эффекта и фиксированной дозировке [3, 4]. На сегодняшний день ПОАК являются наиболее часто назначаемыми антикоагулянтами при лечении ВТЭ в большинстве европейских стран и Северной Америке [5]. Однако до настоящего времени недостаточно изученным остается вопрос, касающийся риска возникновения ПТС у пациентов, получавших для лечения острого венозного тромбоза ПОАК.

В течение первых двух лет после перенесенного проксимального ТГВ посттромботический синдром встречается в 20–50% случаев, при этом количество тяжелых форм заболевания (с трофическими язвами и иными трудно купируемыми проявлениями) достигает 5–10% [6–8]. Указанные показатели статистики были получены в исследованиях, связанных с применением продленной терапии АВК стандартной интенсивности. Вместе с тем во многих случаях истинные причины возникновения ПТС остаются невыясненными. Среди потенциальных факторов риска ПТС выделяют женский пол, беременность, пожилой возраст, ожирение, клинические особенности ТГВ (проксимальную локализацию, ипсилатеральный рецидив, резидуальный тромбоз) и ненадлежащее качество антикоагулянтной терапии [9–12].

Имеющиеся научные данные свидетельствуют о высоком риске ПТС на фоне плохо контролируемой антикоагуляции [13]. Кроме того, вероятность развития ПТС зависит от класса применяемых антикоагулянтов. Так, РКИ Номе-LITE указало на высокий уровень полной реканализации и снижение частоты ПТС после длительного применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) у пациентов с проксимальным ТГВ [14]. В то же время в известных РКИ, связанных с применением ПОАК при венозном тромбозе, исходы антикоагулянтной терапии не оценивались по критерию ПТС. Маловероятно, что в ближайшей перспективе следует ожидать появления крупных РКИ, посвященных сравнительной оценке эффективности ПОАК и АВК в части предупреждения ПТС у пациентов, перенесших ТГВ. С другой стороны, уже сегодня ПОАК практически вытеснили АВК из перечня антикоагулянтов, используемых для лечения ВТЭ. Поэтому в контексте риска ПТС особую важность приобретают сведения об отдаленных результатах применения ПОАК в реальной клинической практике [15].

Как показал пострегистрационный анализ исследований EINSTEIN, лечение ривароксабаном было связано со статистически незначимым снижением уровня ПТС по сравнению с терапией эноксапарином/ABK [16]. Схожие результаты были получены в результате изучения датского национального регистра, который включал значительное количество пациентов с ТГВ, принимавших ПОАК или ABK [17]. Напротив, небольшие исследования более убедительно подтвердили взаимосвязь между приемом ривароксана и уменьшением риска и степени тяжести ПТС [18–21].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Систематизация и метаанализ результатов доступных сравнительных исследований, связанных с оценкой распространенности ПТС в зависимости от вида антикоагулянтной терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Систематический обзор и метаанализ подготовлены в соответствии с основными принципами руководства PRISMA [22]. Стратегия поиска предполагала селекцию всех релевантных исследований в наукометрических базах данных Pubmed, EMBASE и Cochrane Library, опубликованных в полнотекстовом варианте до 1 мая 2021 года. Библиографический поиск осуществляли с использованием следующих ключевых терминов: “post-thrombotic syndrome” OR “postthrombotic syndrome” OR “post-thrombotic disease” AND “rivaroxaban” OR “direct oral anticoagulant” OR “factor Xa inhibitors”. 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 острым проксимальным ТГВ, получавшие антикоагуляцию;
- 2) сравниваемые антикоагулянты – ривароксабан vs ABK;
- 3) результаты лечения через ≥ 6 месяцев – верификация ПТС при помощи объективной шкалы Villalta;
- 4) статистические показатели – количество случаев возникновения ПТС в группах пациентов с ТГВ, принимавших ривароксабан или ABK.

Первичной конечной точкой исследования являлось определение совокупного риска ПТС у пациентов, принимавших ривароксабан или ABK. Предопределенный анализ подгрупп был основан на выявлении степени тяжести ПТС при помощи шкалы Villalta, согласно которой легкая форма заболевания соответствовала 5–9 баллам, умеренная – 10–14 баллам, и тяжелая – ≥ 15 баллам или характеризовалась наличием венозной язвы [23].

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.

На основании руководства Национального института сердца, легких и крови, а также рекомендаций международной организации Cochrane Collaboration's для исключения риска предвзятости когортные, поперечные и рандомизированные контролируемые исследования ранжировали по уровню качества на три категории: хорошее, удовлетворительное и плохое [24].

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).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Блок-схема отбора публикаций по PRISMA представлена на рис. 1. В процессе библиографического поиска было обнаружено 305 литературных источников, из которых после удаления дубликатов осталось 264. После ознакомления с заголовками и резюме 246 публикаций оказались нерелевантными. Оставшиеся 18 полнотекстовых статей оценивались на приемлемость, в итоге из последующего анализа были исключены 12 работ, которые носили обзорный характер ($n=5$), не имели группы сравнения ($n=3$) или оценивали пациентов с ТГВ и сопутствующей ТЭЛА ($n=3$). Кроме того, в сравнительном исследовании Prandoni et al. пациенты основной группы принимали разные ПОАК, вследствие чего получить необходимые статистические данные о результатах применения ривароксабана не представилось возможным [25]. Последовательное изучение литературных ссылок в отобранных тематических статьях не выявило соответствия обозначенным выше критериям. Таким образом, шесть оригинальных публикаций были признаны соответствующими для включения в метаанализ (табл. 1) [16, 18–20, 26, 27].

Результаты отобранных исследований были опубликованы в течение последних 5 лет (2016–2020) и включали всего 1069 пациентов, 574 (53,7%) из которых принимали ривароксабан, остальные 495 (46,3%) – варфарин. По дизайну исследования распределились следующим образом: три – поперечные [18, 20, 27], одно – рандомизированное контролируемое [19] и два – проспективные когортные [16, 26]. Несмотря на то, что большинство исследований носили по сути обсервационный характер, исходные характеристики пациентов, получавших ривароксабан и АВК, были сопоставимы (табл. 2). Одно из когортных исследований являлось пострегистрационным анализом РКИ EINSTEIN, основная цель которого заключалась в изучении эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с симптоматической ВТЭ [16].

В статье Utne et al. сообщается о применении самооценочного теста Villalta [20], в то время как в других публикациях авторы использовали оригинальный вариант указанной шкалы [16, 18, 19, 26, 27]. В пяти исследованиях изучались пациенты только с проксимальной локализацией ТГВ [16, 18, 19, 26, 27], при этом во всех наблюдениях на момент включения тромботический процесс соответствовал острому периоду. В четырех из шести включенных исследований показатели статистики были

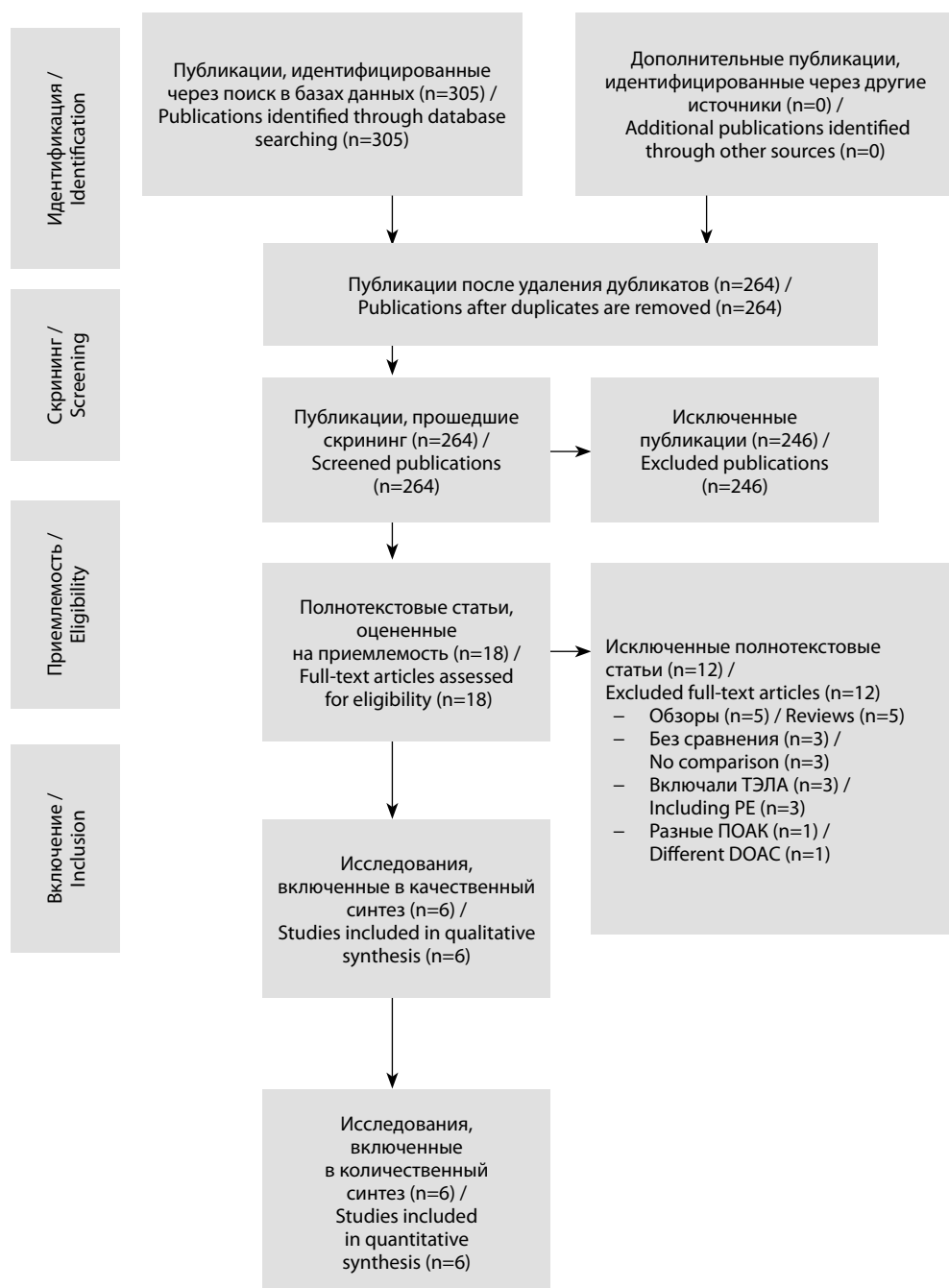


Рис. 1. Блок-схема отбора публикаций по PRISMA

Fig. 1. PRISMA flow diagram showing selection of articles

Таблица 1
Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Первый автор, год	Дизайн исследования	Количество пациентов, n	Режим антикоагуляции	Период наблюдения	Встречаемость ПТС, n (%)
Cheung, 2016 [16]	Проспективное когортное (пострегистрационный анализ)	P: 162 ABK: 174	P: стандартная доза, минимум 3 месяца ABK: после инициации эноксапарином, контроль МНО, минимум 3 месяца	P: медиана 58 месяцев ABK: медиана 57 месяцев	P: 45 (27,8) ABK: 66 (37,9)
Ferreira, 2020 [18]	Поперечное	P: 71 ABK: 58	P: медиана 6 месяцев ABK: после инициации эноксапарином, контроль МНО, медиана 7 месяцев	P: медиана 15 месяцев ABK: медиана 61 месяц	P: 36 (50,7) ABK: 40 (69)
De Athayde, 2019 [19]	Рандомизированное контролируемое	P: 46 ABK: 38	P: после инициации эноксапарином, стандартная доза, 6 месяцев или продление ABK: после инициации эноксапарином, контроль МНО, 3–6 месяцев или продление	12 месяцев в обеих группах	P: 4 (8,7) ABK: 11 (28,9)
Utne, 2018 [20]	Поперечное	P: 161 ABK: 148	P: минимум 3 месяца ABK: после инициации НМГ, минимум 80 дней	24 (±6) месяца и минимум 3 месяца после рецидива ТГВ	P: 72 (44,7) ABK: 87 (58,8)
Sebastian, 2018 [26]	Проспективное когортное	P: 73 (36) ABK: 38 (20)	P: после инициации гепарином, в среднем 180 дней ABK: после инициации гепарином, в среднем 284 дня	24 месяца в обеих группах	P: 5 (13,9) ABK: 1 (5)
Jeraj, 2017 [27]	Поперечное	P: 61 ABK: 39	P: стандартная доза, в среднем 6 месяцев ABK: после инициации дальтепарином, в среднем 6 месяцев	36 месяцев в обеих группах	P: 15 (24,6) ABK: 19 (48,7)

Примечания: ПТС – посттромботический синдром; P/ABK – ривароксабан / антагонист витамина К; МНО – международное нормализованное отношение; НМГ – низкомолекулярные гепарины; ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Table 1
Characteristics of included studies

First author, year	Study design	Number of patients, n	Anticoagulation strategy	Follow-up	Incidence of PTS, n (%)
Cheung, 2016 [16]	Prospective cohort trial (post-registration analysis)	R: 162 VKA: 174	R: standard dose, at least 3 months VKA: after initial enoxaparin, under INR monitoring, at least 3 months	R: median – 58 months VKA: median – 57 months	R: 45 (27.8) VKA: 66 (37.9)
Ferreira, 2020 [18]	Cross-sectional	R: 71 VKA: 58	R: median – 6 months VKA: after initial enoxaparin, under INR monitoring, median – 7 months	R: median – 15 months VKA: median – 61 months	R: 36 (50.7) VKA: 40 (67)
De Athayde, 2019 [19]	Randomized controlled	R: 46 VKA: 38	R: after initial enoxaparin, standard dose, 6 months or extended VKA: after initial enoxaparin, under INR monitoring, 3–6 months or extended	12 months in both groups	R: 4 (8.7) VKA: 11 (28.9)
Utne, 2018 [20]	Cross-sectional	R: 161 VKA: 148	R: at least 3 months VKA: after LMWH, at least 80 days	24 (± 6) months and at least 3 months after recurrent DVT	R: 72 (44.7) VKA: 87 (58.8)
Sebastian, 2018 [26]	Prospective cohort	R: 73 (36) VKA: 38 (20)	R: after initial heparin, 180 days on average VKA: after initial heparin, 284 days on average	24 months in both groups	R: 5 (13.9) VKA: 1 (5)
Jeraj, 2017 [27]	Cross-sectional	R: 61 VKA: 39	R: standard dose, 6 months on average VKA: after initial dalteparin, 6 months on average	36 months in both groups	R: 15 (24.6) VKA: 19 (48.7)

Notes: PTS – post-thrombotic syndrome; R/VKA – rivaroxaban/vitamin-K antagonists; INR – international normalized ratio; LMWH – low molecular weight heparins; DVT – deep vein thrombosis.

Таблица 2
Исходные характеристики пациентов

Параметры	Cheung [16]	Ferreira [18]	De Athayde [19]	Utne [20]	Sebastian [26]	Jeraj [27]
Пациенты, n (%)	336	129	84	309	111	100
Ривароксабан	162 (48,2)	71 (55)	46 (54,7)	161 (52,1)	73 (65,8)	61 (61)
ABK	174 (51,8)	58 (45)	38 (45,3)	148 (47,9)	38 (34,2)	39 (39)
Возраст, лет (среднее или медиана)						
Ривароксабан	57 (16)	42	54,9	60 (14)	49 (21)	59
ABK	58 (16)	44	55,6	63 (14)	40 (18)	60
Мужчины, n (%)						
Ривароксабан	91 (56,2)	32 (45,1)	20 (43,5)	109 (67,7)	31 (42,5)	37 (61)
ABK	106 (60,9)	19 (32,8)	21 (56,3)	84 (56,8)	10 (26,3)	20 (51)
ИМТ, кг/м ² (среднее или медиана)						
Ривароксабан	28	27,3	НД	28	26,6	28,7
ABK	28	29,3	НД	28	25	28,7
Проксимальный ТГВ, n (%)						
Ривароксабан	162 (100)	71 (100)	46 (100)	101 (62,7)	73 (100)	61 (100)
ABK	174 (100)	58 (100)	38 (100)	92 (62,2)	38 (100)	39 (100)
Неспровоцированный ТГВ, n (%)						
Ривароксабан	101 (62,3)	37 (52,1)	20 (43,5)	87 (54)	23 (31,5)	37 (61)
ABK	114 (65,5)	36 (62,1)	21 (46,3)	76 (51,4)	10 (26,3)	22 (56)
Эластическая компрессия, n (%)						
Ривароксабан	111 (68,5)	50 (70,4)	46 (100)	95 (59)	НД	НД
ABK	134 (77,0)	23 (39,6)	38 (100)	97 (65,5)	НД	НД

Примечания: ABK – антагонисты витамина К; ИМТ – индекс массы тела; ТГВ – тромбоз глубоких вен; НД – нет данных.

Table 2
Baseline data of patients

Parameters	Cheung [16]	Ferreira [18]	de Athayde [19]	Utne [20]	Sebastian [26]	Jeraj [27]
Patients, n (%)	336	129	84	309	111	100
Rivaroxaban	162 (48.2)	71 (55)	46 (54.7)	161 (52.1)	73 (65.8)	61 (61)
VKA	174 (51.8)	58 (45)	38 (45.3)	148 (47.9)	38 (34.2)	39 (39)
Age, years (average or median)						
Rivaroxaban	57 (16)	42	54.9	60 (14)	49 (21)	59
VKA	58 (16)	44	55.6	63 (14)	40 (18)	60
Male, n (%)						
Rivaroxaban	91 (56.2)	32 (45.1)	20 (43.5)	109 (67.7)	31 (42.5)	37 (61)
VKA	106 (60.9)	19 (32.8)	21 (56.3)	84 (56.8)	10 (26.3)	20 (51)
BMI, kg/m ² (average or median)						
Rivaroxaban	28	27.3	NA	28	26.6	28.7
VKA	28	29.3	NA	28	25	28.7
Proximal DVT, n (%)						
Rivaroxaban	162 (100)	71 (100)	46 (100)	101 (62.7)	73 (100)	61 (100)
VKA	174 (100)	58 (100)	38 (100)	92 (62.2)	38 (100)	39 (100)
Unprovoked DVT, n (%)						
Rivaroxaban	101 (62.3)	37 (52.1)	20 (43.5)	87 (54)	23 (31.5)	37 (61)
VKA	114 (65.5)	36 (62.1)	21 (46.3)	76 (51.4)	10 (26.3)	22 (56)
Elastic compression, n (%)						
Rivaroxaban	111 (68.5)	50 (70.4)	46 (100)	95 (59)	NA	NA
VKA	134 (77.0)	23 (39.6)	38 (100)	97 (65.5)	NA	NA

Notes: VKA – vitamin-K antagonists; BMI – body mass index; DVT – deep vein thrombosis; NA – not available.

представлены ОШ [18–20, 27] и в одном – ОР [16]. По уровню качества четыре исследования соответствовали категории «хорошее» [16, 20, 26, 27] и одно – категории «удовлетворительное» [18]. Кроме того, для РКИ de Athayde et al. был исключен риск предвзятости в части рандомизации пациентов, «ослепления» участников исследования и представления полученных результатов [19].

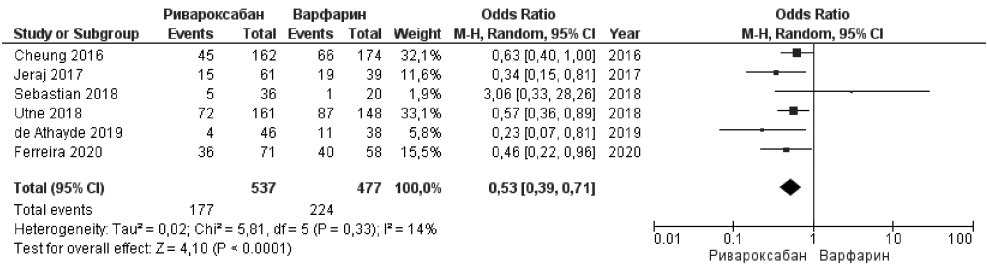


Рис. 2. Диаграмма, отражающая совокупный риск ПТС после лечения ТГВ ривароксабаном или варфарином

Fig. 2. Forest plot for overall risks of PTS after deep vein thrombosis treated with rivaroxaban versus warfarin

В анализируемых публикациях частота встречаемости ПТС отличалась значительной вариабельностью как в группе лечения ривароксабаном (8,7–50,7%), так и в группе пациентов, принимавших АВК (5–67%). Возникновение ПТС в обозначенные авторами сроки наблюдения было отмечено у 177 (33%) из 537 и 224 (47%) из 477 участников исследований, которые получали терапию ривароксабаном и АВК соответственно. Независимо от дизайна исследований, сводный анализ продемонстрировал существенное снижение общей распространенности ПТС в группе лечения ТГВ ривароксабаном (ОШ: 0,53; 95% ДИ: 0,39–0,71, P<0,0001; рис. 2) по сравнению с варфарином. Кроме того, исследования не отличались значимой гетерогенностью (I²=14%).

Как продемонстрировал метаанализ, лечение ривароксабаном было связано с уменьшением риска возникновения каждой из форм ПТС. В результате применения ривароксана ОШ для развития легкой, умеренной и тяжелой форм ПТС составило 0,7 (95% ДИ: 0,49–1,01, P=0,06; рис. 3), 0,44 (95% ДИ: 0,15–1,3, P=0,14; рис. 4) и 0,48 (95% ДИ: 0,27–0,88, P=0,02; рис. 5) соответственно. Аналогичная (но статистически незначимая) тенденция в отношении эффективности терапии ривароксабаном наблюдалась в подгруппе пациентов с венозными язвами (ОШ: 0,25; 95% ДИ: 0,05–1,22, P=0,09; рис. 6).

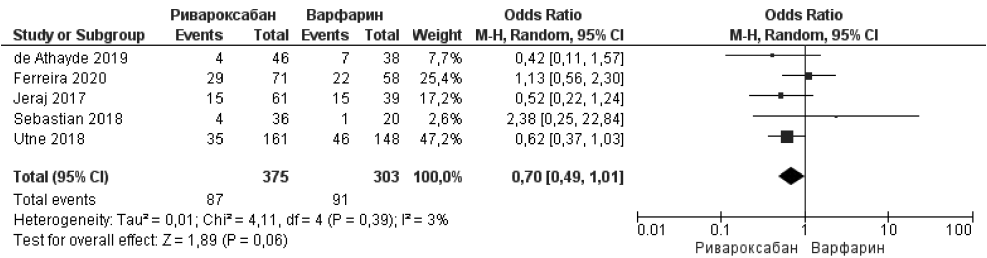


Рис. 3. Диаграмма, отражающая риск развития ПТС легкой степени

Fig. 3. Forest plot for risk of mild PTS

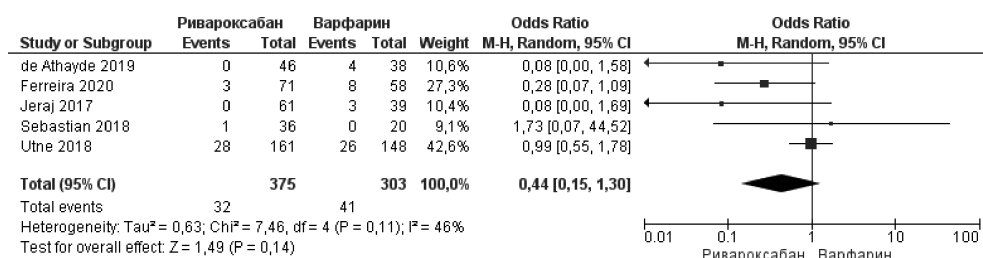


Рис. 4. Диаграмма, отражающая риск развития ПТС умеренной степени

Fig. 4. Forest plot for risk of moderate PTS

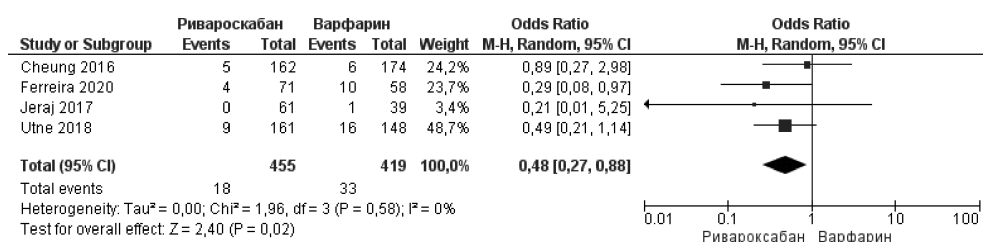


Рис. 5. Диаграмма, отражающая риск развития ПТС тяжелой степени

Fig. 5. Forest plot for risk of severe PTS

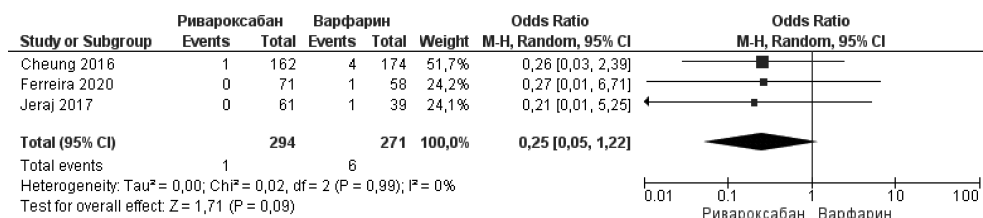


Рис. 6. Диаграмма, отражающая риск возникновения венозной язвы

Fig. 6. Forest plot for risk of venous ulcer

Несмотря на более чем десятилетний период использования ПОАК в реальной клинической практике, отдаленные результаты лечения ТГВ ривароксабаном с оценкой распространенности ПТС изучены недостаточно. Как показал проведенный метаанализ 6 исследований, применение ривароксабана было связано со снижением риска ПТС на 47% по сравнению со стандартной антикоагулянтной терапией АВК. Кроме того, анализ подгрупп продемонстрировал значимое снижение частоты встречаемости всех форм ПТС – от легкой до тяжелой.

Как правило, ПТС развивается на протяжении 6–24 месяцев после эпизода острого тромботического события, однако не исключается

вероятность возникновения или увеличения степени тяжести ПТС через 5 и более лет [8, 28, 29]. Поскольку в большинстве исследований, включенных в метаанализ, период наблюдения не превышал 5 лет, судить об эффективности ривароксабана в более отдаленной перспективе не представляется возможным.

В проведенном метаанализе сравнительных исследований наличие ПТС авторы оценивали по шкале Villalta. В то же время результаты изучения национальных регистров, в которых случаи ПТС были закодированы в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра, также обнаружили снижение уровня ПТС у пациентов, принимавших ривароксабан, по сравнению с терапией варфарином. Так, в 2018 г. Sogaard et al. провели анализ базы данных системы здравоохранения Дании, который указал на сокращение частоты встречаемости ПТС на 12% в группе лечения ривароксабаном [17]. Изучив данные Американского регистра, Coleman et al. сообщили о снижении риска ПТС на 23% при сравнении отдаленных результатов антикоагулянтной терапии ривароксабаном и варфарином [21]. С другой стороны, необходимо отметить, что указанные исследования включали пациентов с легочной эмболией независимо от наличия сопутствующего ТГВ.

Из всех доступных на сегодняшний день ПОАК ривароксабан является наиболее изученным препаратом, в то время как сообщения о риске ПТС на фоне лечения ТГВ дабигатраном, апиксабаном и эдоксабаном практически отсутствуют. В этой связи особого внимания заслуживает сравнительный анализ отдаленных (≤ 3 лет) результатов антикоагулянтной терапии ПОАК и АВК в проспективной и ретроспективной когортах пациентов с ТГВ [25]. Как и в своем предыдущем исследовании, авторы оценивали степень реканализации тромбированных вен у пациентов, которым назначали ПОАК [11]. Через 3 месяца с момента выявления ТГВ в группе приема ПОАК фиксировалось меньшее количество случаев резидуального тромбоза, нежели в группе пациентов, получавших стандартную терапию АВК (ОШ: 0,63; 95% ДИ: 0,48–0,81). В обоих исследованиях изучалась одна и та же когорта пациентов, что позволило авторам определить корреляцию между риском развития ПТС и наличием/отсутствием резидуального тромбоза. Примечательно, что ривароксабан был наиболее часто применяемым препаратом (в 78% случаев), однако пациенты, принимавшие другие ПОАК, также вошли в анализируемую группу. В результате антикоагуляции ПОАК и АВК возникновение ПТС было отмечено в 28,2% и 42,8% случаев соответственно, при этом количество тяжелых форм заболевания составило 3,9% и 5,9%. Частота встречаемости ПТС существенно возрастала у пациентов с наличием резидуального тромбоза, что подчеркивает дополнительные преимущества антикоагулянтной терапии ПОАК в сравнении с АВК.

В крупных многоцентровых исследованиях были продемонстрированы неоспоримые преимущества ПОАК при лечении ТГВ, однако для некоторых пациентов с невысоким достатком сдерживающим фактором является экономическая составляющая антикоагулянтной терапии ПОАК [30]. С другой стороны, ежегодные затраты на лечение ПТС многократно превышают стоимость стандартного 3–6-месячного курса антикоагуляции ПОАК [31, 32]. Предположительно, ривароксабан обладает более выгодным экономическим профилем по сравнению с АВК

в связи со значительно более низким риском возникновения ПТС, что убедительно продемонстрировал настоящий метаанализ. В то же время полученные результаты свидетельствуют о необходимости проведения дальнейших сравнительных исследований ривароксабана и АВК, направленных на изучение суммарной стоимости лечения ВТЭ и посттромботических последствий в отдаленном периоде.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Систематический обзор и метаанализ подтвердили гипотезу о потенциальных преимуществах ривароксабана в части снижения риска посттромботического синдрома у пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен, по сравнению с антагонистами витамина К. Вместе с тем результаты проведенного метаанализа требуют взвешенной оценки, поскольку большинство данных были получены в ходе проведения сравнительно небольших исследований. Существует настоятельная необходимость в проведении хорошо спланированных проспективных рандомизированных исследований с целью сравнительной оценки распространенности посттромботического синдрома в зависимости от вида антикоагулянтной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Van Es N., Coppens M., Schulman S., Middeldorp S., Büller H.R. (2014) Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood*, 124 (12), pp. 1968–75. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-571232>
2. Wang K.L., van Es N., Cameron C., Castellucci L.A., Büller H.R., Carrier M. (2019) Extended treatment of venous thromboembolism: a systematic review and network meta-analysis. *Heart*, 105 (7), pp. 545–52. Available at: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-313617>
3. Prisco D., Ageno W., Becattini C., D'Angelo A., Davi G., De Cristofaro R. (2017) Italian intersociety consensus on DOAC use in internal medicine. *Intern Emerg Med*, 12 (3), pp. 387–406. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1628-6>
4. 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>
5. Huisman M.V., Rothman K.J., Paquette M., Teutsch C., Diener H.C., Dubner S.J. (2017) The changing landscape for stroke prevention in AF: findings from the GLORIA-AF registry phase 2. *J Am Coll Cardiol*, 69 (7), pp. 777–85. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.061>
6. Ashrani A.A., Heit J.A. (2009) Incidence and cost burden of post-thrombotic syndrome. *J Thromb Thrombolysis*, 28 (4), pp. 465–76. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11239-009-0309-3>
7. Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., Evans N.S., Ginsberg J.S., Goldenberg N.A. (2014) The post-thrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 130 (18), pp. 1636–61. Available at: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000130>
8. Kahn S.R., Partsch H., Vedantham S., Prandoni P., Kearon C. (2009) Definition of post-thrombotic syndrome of the leg for use in clinical investigations: a recommendation for standardization. *J Thromb Haemost.*, 7 (5), pp. 879–83. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03294.x>
9. Rabinovich A., Ducruet T., Kahn S.R.; SOX Trial investigators (2018) Development of a clinical prediction model for the post-thrombotic syndrome in a prospective cohort of patients with proximal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.*, 16 (2), pp. 262–70. Available at: <https://doi.org/10.1111/jth.13909>
10. Cucuruz B., Kopp R., Pfister K., Noppeney J., Tripal K., Korff T. (2020) Risk and protective factors for post-thrombotic syndrome after deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.*, 8 (3), pp. 390–5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.10.012>
11. Prandoni P., Lensing A.W., Prins M.H., Pesavento R., Piccoli A., Sartori M.T. (2015) The impact of residual thrombosis on the long-term outcome of patients with deep venous thrombosis treated with conventional anticoagulation. *Semin Thromb Hemost.*, 41 (2), pp. 133–40. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1544161>
12. Dronkers C.E.A., Mol G.C., Maraziti G., van de Ree M.A., Huisman M.V., Becattini C. (2018) Predicting post-thrombotic syndrome with ultrasonographic follow-up after deep vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.*, 118 (8), pp. 1428–38. Available at: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1666859>

13. Van Dongen C.J., Prandoni P., Frulla M., Marchiori A., Prins M.H., Hutten B.A. (2005) Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the post-thrombotic syndrome. *J Thromb Haemost.*, 3 (5), pp. 939–42. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01333.x>
14. Hull R.D., Pineo G.F., Brant R., Liang J., Cook R., Solymoss S. (2009) Home therapy of venous thrombosis with long-term LMWH versus usual care: patient satisfaction and post-thrombotic syndrome. *Am J Med.*, 122 (8), pp. 762–9.e3. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.12.023>
15. Lutsey P.L., Walker R.F., MacLehose R.F., Alonso A., Adam T.J., Zakai N.A. (2019) Direct oral anticoagulants and warfarin for venous thromboembolism treatment: trends from 2012 to 2017. *Res Pract Thromb Haemost.*, 3 (4), pp. 668–73. Available at: <https://doi.org/10.1002/rth2.12222>
16. Cheung Y.W., Middeldorp S., Prins M.H., Pap A.F., Lensing A.W., Ten Cate-Hoek A.J. (2016) Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or enoxaparin/vitamin K antagonists for acute deep-vein thrombosis. A post-hoc analysis. *Thromb Haemost.*, 116 (4), pp. 733–8. Available at: <https://doi.org/10.1160/TH16-01-0041>
17. Søgaard M., Nielsen P.B., Skjøth F., Kjældgaard J.N., Coleman C.I., Larsen T.B. (2018) Rivaroxaban versus warfarin and risk of post-thrombotic syndrome among patients with venous thromboembolism. *Am J Med.*, 131 (7), pp. 787–94.e4. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.01.041>
18. Ferreira T., Huber S.C., de Moraes Martinelli B., Junior A.L., Menezes F.H., Orsi F.A. (2020) Low prevalence of post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban. *Vascul Pharmacol.*, 124: 106608. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2019.106608>
19. De Athayde Soares R., Matioli M.F., Brochado Neto F.C., Nogueira M.P., Almeida R.D., Sacilotto R. (2019) Comparison of the recanalization rate and post-thrombotic syndrome in patients with deep venous thrombosis treated with rivaroxaban or warfarin. *Surgery*, 166 (6), pp. 1076–83. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2019.05.030>
20. Utne K.K., Dahm A., Wik H.S., Jelsness-Jørgensen L.P., Sandset P.M., Ghanima W. (2018) Rivaroxaban versus warfarin for the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.*, 163, pp. 6–11. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.01.013>
21. Coleman C.I., Beyer-Westendorf J., Bunz T.J., Mahan C.E., Spyropoulos A.C. (2018) Post-thrombotic syndrome in patients treated with rivaroxaban or warfarin for venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost.*, 24 (4), pp. 575–82. Available at: <https://doi.org/10.1177/1076029618758955>
22. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G., PRISMA Group (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*, 339: b2535. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.b2535>
23. Visonà A., Quere I., Mazzolai L., Ammirato M., Lugli M., Madaric J. (2021) Post-thrombotic syndrome – a position paper from European Society of Vascular Medicine. *Vasa*, pp. 1–10. Available at: <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000946>
24. *Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies*. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> (accessed 2020.5.20).
25. Prandoni P., Ageno W., Ciammaichella M., Mumoli N., Zanatta N., Imberti D. (2020) The risk of post-thrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis treated with the direct oral anticoagulants. *Intern Emerg Med.*, 15 (3), pp. 447–52. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02215-z>
26. Sebastian T., Hakki L.O., Spirk D., Baumann F.A., Périard D., Banyai M. (2018) Rivaroxaban or vitamin-K antagonists following early endovascular thrombus removal and stent placement for acute iliofemoral deep vein thrombosis. *Thromb Res.*, 172, pp. 86–93. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.10.027>
27. Jeraj L., Jezovnik M.K., Poredos P. (2017) Rivaroxaban versus warfarin in the prevention of post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.*, 157, pp. 46–8. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.029>
28. Kahn S.R., Shapiro S., Wells P.S., Rodger M.A., Kovacs M.J., Anderson D.R. (2014) Compression stockings to prevent postthrombotic syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 383 (9920), pp. 880–8. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61902-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61902-9)
29. Wik H.S., Enden T.R., Ghanima W., Engeseth M., Kahn S.R., Sandset P.M. (2018) Diagnostic scales for the post-thrombotic syndrome. *Thromb Res.*, 164, pp. 110–5. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.10.022>
30. Khan M., Wasay M. (2016) New oral anticoagulants: need and challenges in a developing country. *J Coll Physicians Surg Pak.*, 26 (7), pp. 551–2.
31. Ramacciotti E., Gomes M., de Aguiar E.T., Caiafa J.S., de Moura L.K., Araújo G.R. (2006) A cost analysis of the treatment of patients with postthrombotic syndrome in Brazil. *Thromb Res.*, 118 (6), pp. 699–704. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2005.12.005>
32. MacDougall D.A., Feliu A.L., Boccuzzi S.J., Lin J. (2006) Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm.*, 63 (20 Suppl 6), pp. 5–15. Available at: <https://doi.org/10.2146/ajhp060388>

Подана/Submitted: 15.06.2021

Принята/Accepted: 16.08.2021

Контакты/Contacts: vladimirkh77@mail.ru