

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Воробьева Н. М., Панченко Е. П.

В обзорной статье рассматриваются вопросы эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у больных венозными тромбозными осложнениями. Наряду с данными литературы приводятся результаты собственного исследования, посвящённого оптимизации длительной антикоагулянтной терапии при венозных тромбозных осложнениях. В частности, представлены результаты сравнения стандартной терапии нефракционированным гепарином (не менее 5 дней) и варфарином и терапии лечебными дозами эноксапарина с продлением лечения до одного месяца в амбулаторных условиях. Также обсуждаются возможности использования новых пероральных антикоагулянтов — дабигатрана этексилата, ривароксабана и апиксабана — как для лечения острого эпизода тромбоза, так и на этапе длительного лечения. Подробно рассматривается проблема определения оптимальной продолжительности антикоагулянтной терапии и факторы, влияющие на эффективность и безопасность длительного лечения. В качестве последних предлагается использовать лабораторные маркёры — D-димер и активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

Российский кардиологический журнал 2015, 3 (119): 7–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-7-17>

Ключевые слова: венозные тромбозные осложнения, антикоагулянтная терапия, эноксапарин, варфарин, новые пероральные антикоагулянты.

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗ РФ, Москва, Россия.

Воробьева Н. М.* — д.м.н., заведующая кабинетом медицинской генетики, Панченко Е. П. — профессор, д.м.н., руководитель лаборатории клинических проблем атеротромбоза.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
natalyavorobjeva@mail.ru

АВК — антагонисты витамина К, АСК — ацетилсалициловая кислота, АТИФ — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭО — венозные тромбозные осложнения, ДИ — доверительный интервал, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОР — относительный риск, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз лёгочной артерии.

Рукопись получена 18.02.2015
 Рецензия получена 02.03.2015
 Принята к публикации 09.03.2015

ANTICOAGULANT THERAPY OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS: PROBLEMS AND PERSPECTIVES

Vorobieva N. M., Panchenko E. P.

The review takes into consideration the problems of effectiveness and safety of anticoagulant therapy in patients with venous thromboembolic complications. Together with literature data we provide the results of our own study of optimization of long-term anticoagulant therapy in venous thromboembolic complications. Particularly the results provided of comparison of standard therapy by high-molecular weight heparin (5 days or more) and warfarin and therapy by treatment dosages of enoxaparin with the prolonged treatment to one month in outpatient practice. Also the opportunities discussed for the usage of novel oral anticoagulants — dabigatran etexilate, rivaroxaban, apixaban — as for the treatment of acute thrombosis episode, as in long-term period. The detailed view is presented at the defining of optimal duration of anticoagulant therapy and the factor influencing

the effectiveness and safety of long-term treatment. As the latter we recommend to use laboratory markers: D-dimer and thrombin-activating fibrinolysis inhibitor.

Russ J Cardiol 2015, 3 (119): 7–17
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-03-7-17>

Key words: venous thromboembolic complications, anticoagulant therapy, enoxaparin, warfarin, novel oral anticoagulants.

FSBI Russian Cardiological Scientific-Production Complex of the Healthcare Ministry, Moscow, Russia.

Венозные тромбозные осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз лёгочной артерии (ТЭЛА), по-прежнему представляют собой серьёзную медико-социальную проблему, несмотря на успехи, достигнутые в их лечении и профилактике. Заболеваемость ВТЭО в общей популяции достаточно высока и составляет 1–2 случая на 1 000 человек в год [1]. Массивная ТЭЛА с поражением ствола и главных ветвей лёгочной артерии является одной из наиболее частых причин летальных исходов у госпитализированных пациентов как хирургического, так и терапевтического профиля. Больные, пережившие острый эпизод ТЭЛА, в дальнейшем имеют высокий риск

возникновения хронической постэмболической лёгочной гипертензии, для которой характерны неуклонно прогрессирующее течение с развитием тяжёлой лёгочно-сердечной недостаточности, значительное снижение качества жизни и сокращение её продолжительности. Распространённый ТГВ нижних конечностей в отдалённой перспективе приводит к формированию посттромбофлебитической болезни, проявляющейся хронической венозной недостаточностью вплоть до возникновения трофических язв, трудно поддающихся лечению и существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Учитывая, что ВТЭО нередко возникают у лиц молодого возраста и приводят к стойкой утрате трудоспособности, дан-

ная проблема считается не только медицинской, но и социальной.

Основой лечения больных ВТЭО является антикоагулянтная терапия. Принято выделять начальную и длительную (долгосрочную) антикоагулянтную терапию. Для начальной терапии, как правило, используют парентеральные антикоагулянты (нефракционированный (НФГ) или низкомолекулярный (НМГ) гепарин, фондапаринукс). Длительная терапия подразумевает назначение, главным образом, пероральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К (АВК), прямых ингибиторов тромбина или фактора Ха). Лишь у некоторых категорий пациентов (у беременных и онкологических больных) для длительной антикоагулянтной терапии эксперты рекомендуют использовать профилактические дозы НМГ [2]. Подавляющее же большинство пациентов, перенесших ВТЭО, длительно принимают АВК, в частности, варфарин.

По нашему мнению, оптимальная антикоагулянтная терапия ВТЭО должна решать следующие задачи: 1) начальная антикоагулянтная терапия должна быть максимально эффективной; важно быстро обеспечить терапевтический уровень антикоагуляции; 2) длительная антикоагулянтная терапия должна быть адекватной и безопасной; 3) антикоагулянтная терапия должна иметь оптимальную продолжительность; необходимы чёткие критерии для её продления/прекращения.

Стандартная терапия ВТЭО, включающая короткий курс НФГ с последующим приёмом варфарина, достаточно эффективна, однако, не лишена недостатков. Основными проблемами при назначении НФГ являются низкая биодоступность (около 30% после подкожной инъекции) и связанный с ней плохо предсказуемый антикоагулянтный эффект, необходимость лабораторного контроля над терапией, нередкое развитие тромбоцитопении и геморрагические осложнения. Определённые трудности при использовании НФГ связаны с обеспечением адекватной антикоагуляции в начале лечения. Результаты исследований ESSENCE, INTERACT и SYNERGY продемонстрировали, что более чем у 68% больных острым коронарным синдромом значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не достигали терапевтического диапазона в первые 12 часов лечения. Похожие результаты были получены и у больных ВТЭО. По данным Hylek E. M. et al. [3], при длительности терапии НФГ не менее 3 дней только у 7% больных ВТЭО значения АЧТВ соответствовали терапевтическому диапазону в каждый из четырёх последовательных дней лечения. Хотя для больных ВТЭО, в отличие от острого коронарного синдрома, допускается терапия НФГ без контроля АЧТВ, она менее эффективна. По некоторым данным [4], именно с субтерапевтическими значени-

ями АЧТВ в первые 24 часа лечения ассоциирована более высокая частота рецидивов ВТЭО.

Дальнейшая терапия варфарином также имеет ряд особенностей, ограничивающих их применение. К ним относятся “узкое” терапевтическое окно, множественные лекарственные и пищевые взаимодействия варфарина, необходимость подбора индивидуальной дозы препарата и регулярного контроля международного нормализованного отношения (МНО), а также серьёзные кровотечения, частота возникновения которых составляет около 1,5% в год. Кроме того, начало действия варфарина наступает не сразу (через 12-72 часа), а насыщение препаратом в среднем заканчивается к восьмому дню. Именно поэтому для достижения устойчивого терапевтического эффекта варфарина необходим подбор индивидуальной дозы, который требует времени и нередко длится 2-3 недели.

Согласно существующим рекомендациям [2, 5-6], начинать приём АВК необходимо с первого дня лечения эпизода ВТЭО одновременно с парентеральными антикоагулянтами, при этом минимальная длительность курса гепаринотерапии должна составлять не менее 5 дней. Из-за того, что практически все эпизоды ВТЭО требуют госпитализации, считается, что такой подход позволяет подобрать дозу АВК к выписке из стационара, поскольку, в соответствии с рекомендациями, отмена парентеральных антикоагулянтов возможна только при достижении терапевтических значений МНО (2,0-3,0). Однако на практике подобрать дозу АВК в стационаре удаётся менее чем у половины госпитализированных больных ВТЭО, что подтверждают и наши собственные данные. Обращаем внимание читателей, что данную статью мы будем иллюстрировать результатами собственного исследования [7], посвящённого оптимизации антикоагулянтной терапии (как начальной, так и длительной) у 111 больных ВТЭО.

По нашим данным, среди 80 из 111 больных ВТЭО, получивших стационарное лечение в хирургическом отделении одной из московских больниц, подобрать дозу варфарина в период госпитализации и достичь целевых значений МНО на момент выписки удалось лишь у 30% из них. При средней длительности госпитализации 17 дней продолжительность приёма варфарина на момент выписки составляла в среднем 10 дней. После выписки пациенты были включены в наше исследование и продолжили лечение в Российском кардиологическом научно-производственном комплексе МЗ РФ. Первый визит в кардиологический центр происходил в среднем через 5 дней после выписки из стационара. Значения МНО, измеренные при первом визите, варьировали от 0,88 до 6,21. В 44% случаев значения МНО не достигали терапевтического диапазона, в 26% — превышали

целевой уровень и только у 30% больных находились в пределах целевых значений (МНО 2,0-3,0).

В нашей стране стационарным лечением больных ВТЭО традиционно занимаются хирурги, а на амбулаторном этапе эти пациенты чаще попадают в поле зрения терапевтов или кардиологов. Отсутствие преемственности между стационаром и поликлиникой, лечение тромбозов врачами разных специальностей, нередкое отсутствие должного лабораторного контроля над терапией и недостаток специальных знаний у врачей приводят к тому, что больные не получают адекватной антикоагулянтной терапии именно в первый месяц после эпизода ВТЭО. Между тем, создание адекватной антикоагуляции особенно важно на начальном этапе лечения, когда тромб “свежий”, а вероятность его лизиса выше.

Накопленные к настоящему времени данные многочисленных исследований свидетельствуют о том, что высокий риск развития неблагоприятных исходов ВТЭО (рецидивы ТГВ и/или ТЭЛА, возникновение посттромбофлебитической болезни и постэмболической лёгочной гипертензии) в большинстве случаев обусловлен недостаточно эффективной начальной антикоагулянтной терапией, а также недостаточной степенью антикоагуляции и длительностью лечения антикоагулянтами на амбулаторном этапе. Кроме того, риск неблагоприятных исходов ВТЭО зависит и от индивидуальных особенностей пациентов, наличия или отсутствия у них факторов риска (в том числе генетических), а также от состояния системы гемостаза.

Очевидно, что для эффективной профилактики рецидивов и улучшения отдалённых исходов ВТЭО необходимо максимально быстро обеспечить адекватный (терапевтический) уровень антикоагуляции. Для этого следует использовать антикоагулянты с быстрым началом действия и высокой биодоступностью, например, НМГ, обладающие рядом преимуществ перед НФГ. Однако недостаточно правильно выбрать антикоагулянт, важно также определить оптимальную продолжительность лечения. Одним из способов повышения эффективности антикоагулянтной терапии может быть продление курса лечения парентеральными антикоагулянтами (в частности, НМГ) свыше рекомендованных 5 дней.

Идея продления терапии НМГ не нова. Предпосылками для её реализации послужили результаты трёх исследований, выполненных у онкологических больных с эпизодом ВТЭО [8-10]. Во всех этих работах использовали один из НМГ — дальтепарин, который назначали в лечебных дозах в первый месяц терапии и в профилактических — в последующие 5 месяцев. Было показано, что по сравнению с приёмом АВК терапия дальтепарином была связана с меньшей частотой рецидивов ВТЭО в одном исследовании [8] и меньшей частотой кровотечений — в другом [10]. При объединении результатов трёх исследований

относительный риск (ОР) составил 0,56 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,38-0,82) для рецидива ВТЭО; 1,01 (95% ДИ 0,62-1,64) для большого кровотечения; 0,92 (95% ДИ 0,78-1,10) для смертности. Полученные результаты позволили экспертам рекомендовать использование НМГ у онкологических больных с эпизодом ВТЭО в первые 6 месяцев лечения с последующим продлением терапии АВК или НМГ неопределённо долго или до излечения рака.

Поскольку целесообразность продления терапии НМГ у всех больных ВТЭО окончательно не ясна, нами было выполнено сравнение эффективности и безопасности двух режимов начальной антикоагулянтной терапии эпизода ВТЭО — стандартного, включающего короткий курс НФГ с последующим приёмом варфарина (n=80), и альтернативного, подразумевающего назначение лечебных доз эноксапарина (1 мг/кг каждые 12 часов) с продлением терапии до одного месяца в амбулаторных условиях (n=31). Так как лечение эноксапарином начинали в стационаре и продолжали в амбулаторных условиях, то мы посчитали, что использование эноксапарина позволит не только быстро создать адекватный и стабильный уровень антикоагуляции, а продление терапии до одного месяца — обеспечить терапевтический уровень антикоагуляции в период между выпиской из стационара и первым визитом в поликлинику к терапевту или кардиологу, но и в дальнейшем без лишних проблем перевести пациентов с эноксапарина на приём варфарина.

Продление терапии эноксапарином до одного месяца оказалось значительно эффективнее традиционного лечения в отношении уменьшения количества венозных окклюзий [11-13]. Преимущества эноксапарина проявлялись уже в первый месяц лечения и сохранялись на протяжении последующих 17 месяцев (рис. 1). Для оценки влияния начальной антикоагулянтной терапии на реканализацию венозных окклюзий из каждой группы было попарно отобрано по 15 человек только с окклюзивными тромбами. В группе эноксапарина реканализация окклюзивно тромбированных вен, действительно, наступала быстрее и была достигнута в первые 3 месяца у всех больных (рис. 2). В то же время, у 20% больных, получивших НФГ и варфарин, реканализация окклюзий не произошла и через 12 месяцев лечения. Однофакторный анализ показал, что продление терапии эноксапарином до одного месяца в 2,5 раза увеличивает вероятность реканализации окклюзий в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии (относительная вероятность 2,52; 95% ДИ 1,06-5,97; p=0,036) [12, 14].

Преимущества эноксапарина над традиционной терапией НФГ связаны, на наш взгляд, с более быстрым созданием адекватной антикоагуляции. Эффективность эноксапарина обусловлена его биологиче-

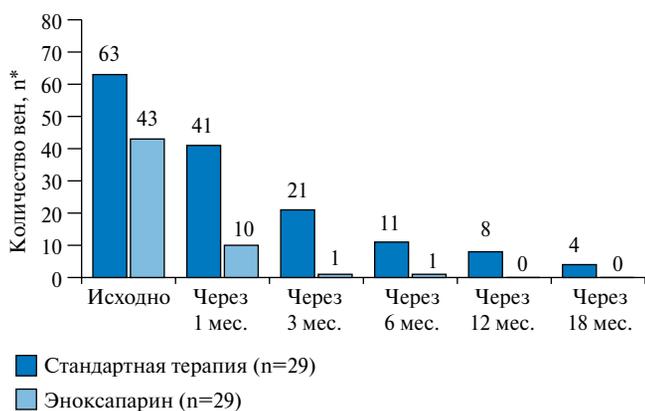


Рис. 1. Динамика количества окклюзивно тромбированных вен в течение 18 месяцев антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО (n=58).

Примечание: * — количество вен представлено в виде суммы абсолютных чисел.

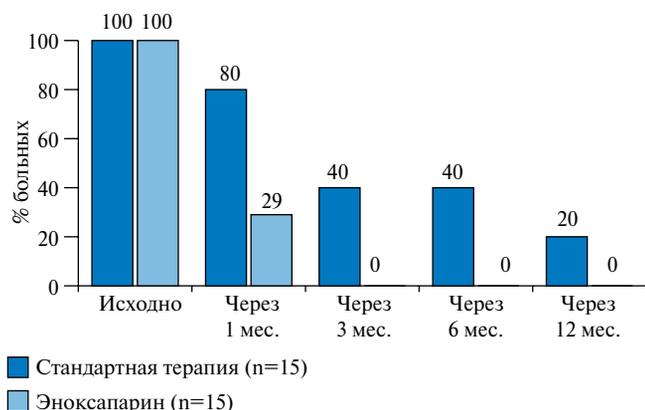


Рис. 2. Динамика количества больных с окклюзивными тромбами в течение 12 месяцев антикоагулянтной терапии (n=30).

скими и фармакокинетическими свойствами, а именно высокой биодоступностью, приближающейся к 100%, и преимущественно анти-Ха фактор — активностью в сравнении с НФГ. В отличие от варфарина, действие эноксапарина начинается практически сразу после инъекции, достигает максимума через 3-4 часа и продолжается 12 часов и более, что позволяет получить быстрый, более стабильный и предсказуемый антикоагулянтный эффект.

Наличие у НФГ и эноксапарина антитромбиновой активности частично объясняет механизм лизиса тромбов под действием этих препаратов. Гепаринотерапия снижает тромбинообразование, в результате чего образуется меньшее количество тромбина и в меньшей степени ингибируется эндогенный фибринолиз (за счёт уменьшения активации активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ)). Превосходства эноксапарина над НФГ в комбинации с варфарином в отношении лизиса тромбов, на наш взгляд, связаны именно с более выраженным ингибированием АТИФ под действием эноксапарина, причём этот эффект является резуль-

татом продления терапии эноксапарином до одного месяца.

В одной из наших работ [15] мы подробно изложили практические аспекты продления терапии эноксапарином до одного месяца в амбулаторных условиях, включая особенности перевода больных с терапии эноксапарином на приём варфарина и подбора дозы варфарина эмпирическим путём, а также обсудили клинические примеры успешного использования эноксапарина в сложных ситуациях (у онкологических больных, при исходной тромбоцитопении, в сочетании с двойной антитромботической терапией и т.д.). Собственный опыт перевода больных с эноксапарина на варфарин в амбулаторных условиях показал, что, строго придерживаясь существующих алгоритмов [16], для подбора адекватной поддерживающей дозы варфарина у большинства пациентов требуется около 10 дней.

Наше исследование с эноксапарином было спланировано и начато в 2006г, до появления на отечественном фармацевтическом рынке новых пероральных антикоагулянтов — дабигатрана этексилата (далее — дабигатран), ривароксабана и апиксабана. В отличие от варфарина, механизм действия которого заключается в снижении синтеза в печени четырёх витамин-К-зависимых факторов свёртывания (II, VII, IX и X), новые антикоагулянты избирательно воздействуют на каскад коагуляции и блокируют только один фактор свёртывания крови. Так, дабигатран является прямым ингибитором фактора Па, а ривароксабан и апиксабан — прямыми ингибиторами фактора Ха. Кроме селективного механизма действия, данные препараты отличаются от варфарина тем, что назначаются в фиксированных дозах, не требуют регулярного лабораторного контроля и не взаимодействуют с пищей, а их взаимодействия с лекарствами ограничены несколькими препаратами (табл. 1). Поэтому использование новых пероральных антикоагулянтов в реальной клинической практике представляется более удобным и менее обременительным как для врачей, так и для пациентов.

Все три препарата были исследованы у больных ВТЭО. Так, возможности новых антикоагулянтов в лечении острого эпизода ВТЭО были изучены в исследованиях RE-COVER (дабигатран), EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE (ривароксабан) и AMPLIFY (апиксабан), а целесообразность продления антикоагулянтной терапии после завершения основного курса лечения оценили в исследованиях EINSTEIN-Extension (ривароксабан) и AMPLIFY-EXT (апиксабан).

В исследовании RE-COVER [17] у больных ВТЭО сравнили 6-месячную терапию дабигатраном в фиксированной дозе 150 мг дважды в день с традиционным лечением парентеральными антикоагулянтами (преимущественно НМГ) и варфарином (МНО 2,0-3,0).

Таблица 1

Фармакология варфарина и новых пероральных антикоагулянтов

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень	II, VII, IX, X (витамин-К- зависимые)	IIa	Xa	Xa
Кратность приёма	1 раз в день	2 раза в день	1 раз в день	2 раза в день
Доза	Индивидуальная	150 мг x 2 раза в день 110 мг x 2 раза в день	20 мг x 1 раз в день 15 мг x 1 раз в день при ХПН	5 мг x 2 раза в день 2,5 мг x 1 раз в день
Максимальный эффект	3-5 дней	1 час	2,5-4 часа	3 часа
Период полувыведения	40 часов	12-14 часов	7-11 часов	12 часов
Выведение почками (%)	0	80	35	25
Взаимодействие	Со многими лекарствами и пищевыми продуктами	Ингибиторы P-гликопротеина (амиодарон, верапамил)	Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)	Ингибиторы CYP3A4 и P-гликопротеина (антигрибковые, ингибиторы протеаз)
Необходимость лабораторного контроля	Да	Нет	Нет	Нет
Антидот	Витамин K ₁ (нет в РФ)	Нет	Нет	Нет

В исследованиях EINSTEIN-DVT [18] и EINSTEIN-PE [19] сравнили монотерапию ривароксабаном (15 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель, далее 20 мг 1 раз в день) в течение 3-12 месяцев со стандартной терапией эноксапарином и варфарином (МНО 2,0-3,0). В исследовании AMPLIFY [20] 6-месячную терапию апиксабаном (10 мг 2 раза в день в течение первых 7 дней, далее 5 мг 2 раза в день) также сравнили с лечением эноксапарином и варфарином (МНО 2,0-3,0).

Результаты этих исследований были подробно рассмотрены нами в ранее опубликованных обзорах [21-23]. В целом все новые антикоагулянты оказались как минимум столь же эффективными в отношении вторичной профилактики ВТЭО, как и варфарин, при сопоставимой или даже превосходящей варфарин безопасности (в частности, по сравнению с варфарином терапия апиксабаном ассоциировалась со снижением риска любых кровотечений на 56%). Полученные результаты позволили экспертам рекомендовать дабигатран, ривароксабан и апиксабан для лечения острого эпизода ВТЭО.

Отличительной особенностью исследований с ривароксабаном и апиксабаном являлось использование данных препаратов в качестве монотерапии (без парентеральных антикоагулянтов) для лечения острого эпизода ВТЭО. Эффективность подобного подхода к лечению обусловлена тем, что новые пероральные антикоагулянты, как и парентеральные, действуют быстро и реализуют максимальный антикоагулянтный эффект уже через 1-4 часа после приёма внутрь. Учитывая, что среди данных препаратов дабигатран проявляет антикоагулянтное действие максимально быстро (через 1 час), можно предположить, что возможности его использования в качестве монотерапии станут предметом дальнейших исследо-

ваний. Очевидно, что с практической точки зрения монотерапия пероральными антикоагулянтами более проста и удобна как для врачей, так и для пациентов, поэтому, безусловно, будет востребована в повседневной клинической практике. Вместе с тем нужно отметить, что влияние терапии новыми антикоагулянтами на проходимость глубоких вен и лизис тромбов в этих исследованиях не оценивали, поэтому полученные нами результаты в исследовании с эноксапарином по-прежнему актуальны.

Длительная антикоагулянтная терапия является продолжением начальной и начинается после завершения лечения парентеральными антикоагулянтами или тромболитиками. Длительная антикоагулянтная терапия преследует 2 цели: 1) завершение лечения острого эпизода ВТЭО; 2) профилактика новых эпизодов ВТЭО. Во время ранней фазы длительной терапии (в первые 3 месяца) преобладает лечение острого эпизода ВТЭО; в позднюю фазу (после первых 3 месяцев) — профилактика новых эпизодов ВТЭО. При упоминании длительной антикоагулянтной терапии часто используют понятие “неопределённо долгая” антикоагуляция, под которой подразумевают приём антикоагулянтов без запланированной даты прекращения терапии, но который, тем не менее, может быть остановлен в любой момент в связи с увеличением риска кровотечения или изменением состояния пациента.

Поскольку наше исследование было организовано и выполнено до появления в рутинной клинической практике новых пероральных антикоагулянтов, все больные ВТЭО в нашей работе длительно принимали варфарин. Продолжительность приёма варфарина варьировала от 1 до 18 (медиана 18) месяцев. За это время у всех больных было выполнено 2 317 измерений МНО. Только половина (51%) всех значений

МНО находилась в границах терапевтического диапазона (2,0-3,0), 34% не достигали целевых значений и 15% превышали их. Процент измерений МНО, соответствующий целевым значениям, был несколько ниже в первом полугодии (47%) по сравнению со вторым (55%) и третьим (55%) полугодиями терапии варфарином. Менее стабильный уровень антикоагуляции в первом полугодии объясняется тем, что на подбор дозы варфарина, обеспечивающей поддержание значений МНО в границах терапевтического диапазона, потребовалось довольно много времени. Более того, частота рецидивов ТГВ и геморрагических осложнений оказалась выше в первые 6 месяцев лечения (что, впрочем, совпадает с результатами многих исследований) и была обусловлена, в том числе, и тем, что у многих больных поддерживающую дозу варфарина не удалось подобрать быстро.

Достаточно “средний” уровень антикоагуляции в нашей работе отражает реальную клиническую практику и указывает на необходимость создания в нашей стране специализированных коагуляционных клиник для контроля МНО. Вместе с тем, результаты крупных хорошо организованных исследований и многолетний практический опыт врачей во всём мире свидетельствуют о том, что постоянное поддержание значений МНО в пределах целевых значений (2,0-3,0) — довольно трудная для исполнения задача даже у мотивированных пациентов с высокой приверженностью лечению. В исследованиях с новыми антикоагулянтами [17-20] у больных, получавших варфарин, процент измерений МНО, соответствовавший целевым значениям, на фоне длительного лечения варьировал от 53% до 73% и в среднем составил 57-60%, что, по мнению исследователей, является вполне приемлемым показателем и характеризует качество достигнутой антикоагуляции как хорошее. Одним из способов повышения адекватности длительной терапии может быть использование вместо варфарина новых пероральных антикоагулянтов.

Несомненным преимуществом новых антикоагулянтов перед варфарином является не только быстрое начало действия, но и применение в фиксированных дозах, минимальные лекарственные взаимодействия и отсутствие необходимости контроля МНО, что особенно важно при длительном лечении. В отличие от варфарина, эффект новых антикоагулянтов не зависит от носительства генетических полиморфизмов *CYP2C9* и *VKORC1*. Результаты уже упоминавшихся нами исследований RE-COVER, EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и AMPLIFY указывают на то, что новые антикоагулянты являются эффективным средством вторичной профилактики, достаточно безопасны при длительном применении и могут быть привлекательной альтернативой варфарину. Нужно отметить, что на данный момент опыт использования новых антикоагулянтов в клинических исследова-

ниях у больных ВТЭО исчисляется всего 6-12 месяцами, что несколько ограничивает их применение свыше указанного периода. В то же время, уже имеется положительный опыт длительного (более 4 лет) лечения дабигатраном у больных фибрилляцией предсердий [24]. Имеются основания полагать, что дальнейшие исследования подтвердят эффективность и безопасность новых антикоагулянтов и при более длительном (свыше 12 месяцев) лечении ВТЭО.

Основным побочным эффектом антикоагулянтной терапии являются геморрагические осложнения. Даже при тщательном контроле и соблюдении пациентами всех рекомендаций врача не всегда удаётся их избежать. В последние годы было установлено, что, кроме традиционных факторов риска кровотечений, риск геморрагических осложнений определяется генетическими особенностями пациентов и зависит от носительства полиморфизмов генов *CYP2C9* и *VKORC1*, контролирующих индивидуальную чувствительность к варфарину. Многочисленные исследования, включая нашу работу [25], показали, что носителям мутантных аллелей *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3* и генотипов GA, AA *VKORC1* требуются меньшие поддерживающие дозы варфарина (как правило, менее 5 мг/сут), у них выше частота геморрагических осложнений, особенно в дебюте лечения при подборе дозы варфарина, и чаще возникают эпизоды беспричинного повышения МНО >3,0. Вместе с тем, генетические особенности пациентов “ответственны” примерно за треть всех геморрагических осложнений. У ряда пациентов установить причину кровотечений не удаётся даже при всестороннем обследовании.

В нашем исследовании у 29 больных ВТЭО в течение 18 месяцев лечения варфарином возникли 42 геморрагических эпизода (у 9 пациентов отмечали повторные кровотечения). Мы обратили внимание, что только четверть (24%) всех кровотечений были спровоцированы травмами, приёмом алкоголя или лекарств, повышающих МНО. Подавляющее большинство (76%) геморрагических осложнений оказались спонтанными (беспричинными). Кроме того, почти половина всех кровотечений возникла при терапевтических (МНО 2,0-3,0) или субтерапевтических (МНО <2,0) значениях МНО. С целью поиска возможной причины таких кровотечений нами был изучен новый коагуляционный показатель — активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

Активируемый тромбином ингибитор фибринолиза — это компонент фибринолитической системы, участвующий в регуляции баланса между процессами коагуляции и фибринолиза. Это профермент, наиболее мощным активатором которого является комплекс тромбин/тромбомодулин. Поскольку активация АТИФ зависит от генерации тромбина, логично предположить, что АТИФ может быть одним из факторов, влияющих на эффективность и безопасность

антикоагулянтной терапии. К тому же, единичные исследования [26-27] показали, что высокий уровень АТИФ ассоциируется с 2-кратным повышением риска рецидива ТГВ. Влияние АТИФ на риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии пока не изучено.

В нашей работе уровень АТИФ у больных ВТЭО, получающих варфарин, варьировал от 50 до 217% (медиана 106, интерквартильный размах 90-133). Распределение содержания АТИФ было непараметрическим (рис. 3), поэтому был использован квартильный анализ. Значения АТИФ менее 90% (ниже 25-го перцентиля) были расценены нами как “низкие”, а превышающие 90% (выше 25-го перцентиля) считали “высокими”. Это деление весьма условно, поскольку уровень АТИФ у больных тромбозами изучен мало.

Для уточнения взаимосвязи АТИФ с риском кровотечений проанализировали только больных с наличием кровотечений (n=24), при этом у 5 из них содержание АТИФ было “низким”. У больных с “низким” уровнем АТИФ частота спонтанных кровотечений оказалась существенно выше, чем у больных с “высоким” его содержанием (рис. 4). По данным однофакторного анализа, уровень АТИФ менее 90% ассоциировался с 4-кратным увеличением риска спонтанных кровотечений (ОР 4,16; 95% ДИ 1,04-16,65; p=0,044). Важно, что у больных с “низким” уровнем АТИФ абсолютно все кровотечения произошли на фоне целевых значений МНО (рис. 5). По данным однофакторного анализа уровень АТИФ менее 90% ассоциировался с 6-кратным увеличением риска кровотечений при целевых значениях МНО (ОР 6,06; 95% ДИ 1,35-27,24; p=0,019). Таким образом, у больных ВТЭО с наличием гемorragических осложнений “низкий” уровень АТИФ может быть одной из возможных причин спонтанных кровотечений и кровотечений на фоне терапевтических значений МНО [28-29]. Данная находка, безусловно, должна быть подтверждена в крупных проспективных клинических исследованиях.

Кроме обеспечения безопасности антикоагулянтной терапии, важно правильно определить её продолжительность у каждого пациента. Американские [2], европейские [5] и российские [6] эксперты едины во мнении, что минимальная длительность антикоагулянтной терапии у всех больных ВТЭО должна составлять 3 месяца. Оптимальная же продолжительность антикоагулянтной терапии после эпизода ВТЭО в настоящее время не известна. Поскольку имеются данные, что у больных, получающих антикоагулянтную терапию, риск рецидива ВТЭО ниже, чем у пациентов, прекративших приём антикоагулянтов, в большинстве случаев эксперты рекомендуют неопределённо долгую антикоагулянтную терапию. Считается, что антикоагулянтная терапия должна

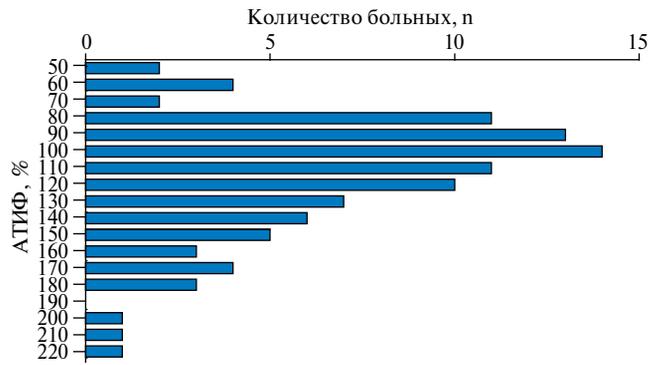


Рис. 3. Распределение содержания АТИФ у больных ВТЭО на фоне приёма варфарина.

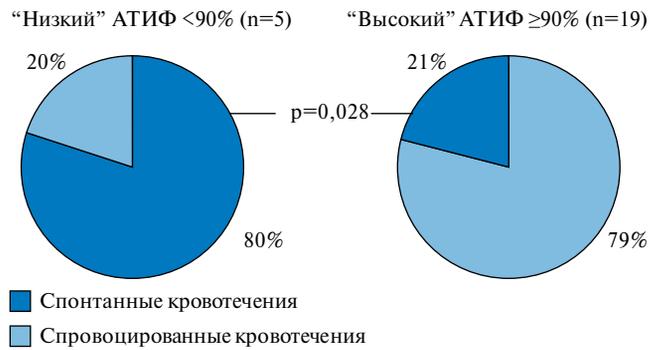


Рис. 4. Уровень АТИФ и риск спонтанных кровотечений (n=24).

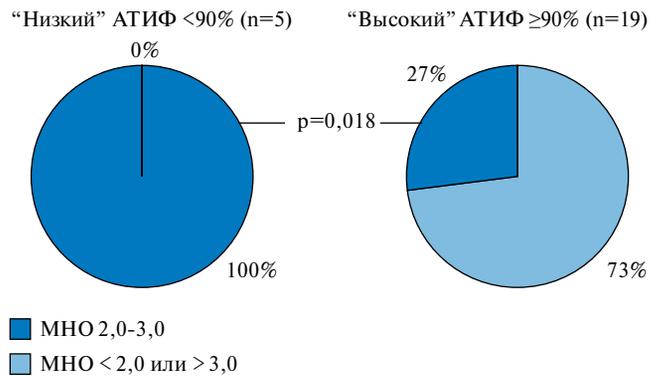


Рис. 5. Уровень АТИФ и риск кровотечений в терапевтическом диапазоне значений МНО (n=24).

быть продолжена до тех пор, пока потенциальная польза (предотвращение рецидивов ВТЭО) превышает риск осложнений. Для того чтобы сопоставить риски, следует оценить вероятность рецидива ВТЭО в случае прекращения антикоагулянтной терапии и риск развития кровотечения в том случае, если антикоагулянтная терапия будет продолжена. По мнению многих исследователей, риск рецидива ВТЭО после прекращения антикоагулянтной терапии в значительной степени определяется двумя факторами: 1) эффективностью лечения острого эпизода

ВТЭО; 2) индивидуальным риском рецидива ВТЭО у конкретного пациента. Факторы, определяющие риск кровотечений на фоне приёма антикоагулянтов, также хорошо известны.

Индивидуальный риск рецидива ВТЭО зависит от наличия или отсутствия у пациента факторов риска тромбоза. Известно, что венозный тромбоз — это многофакторное заболевание, в развитие которого свой вклад вносят хронические заболевания и состояния, способствующие гиперкоагуляции, генетические факторы, индивидуальные особенности пациентов, неблагоприятное воздействие факторов внешней среды. Некоторые из этих факторов одновременно являются и предикторами рецидивов ВТЭО. Многочисленные исследования показали, что предикторами рецидивов ВТЭО являются мужской пол, идиопатический (беспричинный) эпизод ВТЭО, наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, злокачественные новообразования. Вместе с тем, имеющихся на сегодняшний день данных недостаточно для создания специальных шкал стратификации риска рецидива ВТЭО, поэтому адекватно оценить риск рецидива ВТЭО у конкретного пациента довольно сложно. Исследователи всё больше склоняются к тому, что для прогнозирования риска рецидива ВТЭО следует использовать какой-либо биохимический маркёр, поиск которого целесообразно проводить среди компонентов свёртывающей и фибринолитической систем крови. Такой маркёр был найден, им оказался Д-димер.

Д-димер — лабораторный маркёр фибринообразования, повышенный уровень которого свидетельствует об активации каскада коагуляции. При подозрении на наличие ВТЭО определение Д-димера — важнейший лабораторный тест, обладающий высокой чувствительностью и средней специфичностью, а также высокой отрицательной прогностической значимостью, что при нормальных значениях Д-димера позволяет надёжно исключить тромбоз с вероятностью 98%.

Несколько лет назад появилось предположение о наличии у Д-димера, кроме диагностической, ещё и прогностической значимости, что впоследствии нашло подтверждение в некоторых исследованиях [30-33]. Отличительной особенностью всех этих работ является изучение прогностической значимости Д-димера после прекращения антикоагулянтной терапии. Было показано, что повышенный уровень Д-димера, измеренный через 3-4 недели после прекращения лечения антикоагулянтами, соотносится с повышенным риском рецидива ВТЭО. Так появилось предположение, что определение Д-димера может помочь в оптимизации антикоагулянтной терапии у больных ВТЭО.

Для проверки этой гипотезы было организовано проспективное многоцентровое исследование

PROLONG [34]. В этом исследовании пациенты с идиопатическим эпизодом ВТЭО принимали АВК не менее 3 месяцев. Через 1 месяц после прекращения приёма антикоагулянтов выполнили определение Д-димера. Пациентам с нормальным уровнем Д-димера антикоагулянтную терапию не возобновляли. Больных с повышенным содержанием Д-димера рандомизировали в 2 подгруппы — возобновления лечения АВК и контрольную. В подгруппе больных с повышенным Д-димером, которым возобновили терапию АВК, суммарная частота осложнений (рецидивы ВТЭО + кровотечения) оказалась значительно ниже, чем в контрольной подгруппе (2,0 против 10,9 на 100 человеко-лет), и даже несколько ниже, чем у больных с нормальным Д-димером, у которых частота рецидива ВТЭО составила 4,4 на 100 человеко-лет. Таким образом, результаты первой фазы исследования показали, что пациентам с повышенным Д-димером целесообразно возобновить терапию АВК. Однако из-за относительно высокой частоты рецидивов ВТЭО у больных с нормальным Д-димером этот показатель пока не может служить критерием оптимизации дальнейшего лечения. Авторы предположили, что однократное определение Д-димера недостаточно информативно, поэтому исследование решили продолжить, включив в него периодическое измерение Д-димера после прекращения первого курса терапии АВК.

В отличие от данных исследований, в нашей работе была изучена прогностическая значимость Д-димера на фоне антикоагулянтной терапии, а не после её прекращения, что, по нашему мнению, повышает ценность Д-димера как маркёра “достаточности” терапии антикоагулянтами.

В нашей работе исходное содержание Д-димера было измерено в среднем через 30 дней от момента появления симптомов ВТЭО. Уровень Д-димера варьировал от 0,02 до 9,92 (медиана 1,05, интерквартильный размах 0,49-1,99) мкг/мл, при этом превышал норму у 74% больных. Измерение содержания Д-димера в динамике на протяжении 18 месяцев показало, что на фоне антикоагулянтной терапии у большинства пациентов его уровень снижается до нормы уже в течение первого месяца лечения. Однако, несмотря на то, что за первый месяц лечения количество больных с повышенным уровнем Д-димера уменьшилось почти в 3 раза (с 74% до 26%, $p < 0,001$), через 1 месяц лечения содержание Д-димера по-прежнему превышало норму у каждого четвёртого пациента, что было прогностически неблагоприятно. Сохранение повышенного уровня Д-димера через 1 месяц лечения оказалось одним из двух независимых предикторов рецидива ТГВ в течение 18 месяцев — ОР 8,1 (95% ДИ 1,9-34,8; $p = 0,005$) [35]. Кроме того, у 28% больных имел место, по крайней мере, один эпизод повышения Д-димера на протяжении

последующих 17 месяцев лечения. Мы обнаружили взаимосвязь между такими эпизодами и возникновением рецидива ТГВ в последующем, т.е. эпизоды повышения Д-димера “предсказывали” появление рецидива. Собственные наблюдения дали нам основание рассматривать повышенный уровень Д-димера во время лечения (исключая исходный) как показание для продления антикоагулянтной терапии на неопределённо долгий срок [36].

В настоящее время отсутствуют чётко сформулированные показания для прекращения или продления антикоагулянтной терапии, поэтому такие критерии были определены нами самостоятельно на основании анализа данных литературы и с учётом современных отечественных и зарубежных рекомендаций по лечению ВТЭО. В нашей работе показаниями для неопределённо долгой антикоагулянтной терапии считали: 1) повторный эпизод ВТЭО; 2) идиопатический эпизод ВТЭО; 3) повышенный уровень Д-димера ($\geq 0,5$ мкг/мл) на фоне антикоагулянтной терапии (за исключением исходного); 4) мутации генов *F5 1691G/A Leiden* и/или *F2 20210G/A*; 5) мерцательную аритмию; 6) хроническую сердечную недостаточность; 7) механические протезы сердечных клапанов; 8) внутрисердечный тромбоз; 9) наличие кава-фильтра; 10) рецидив ВТЭО на фоне антикоагулянтной терапии в период наблюдения; 11) активный рак и/или химиотерапию; 12) лёгочную гипертензию любой этиологии; 13) семейный анамнез ТГВ/ТЭЛА; 14) антифосфолипидный синдром; 15) аномалии развития сосудов, препятствующие нормальному венозному оттоку; 16) ультразвуковые признаки остаточного тромбоза в глубоких венах конечностей. Антикоагулянтную терапию продолжали при наличии у больного хотя бы одного из перечисленных выше критериев.

Результаты нашей работы показали, что большинство (70%) пациентов, перенесших эпизод ВТЭО, имеют показания для неопределённо долгой антикоагулянтной терапии. Прекращение приёма варфарина оказалось возможным только у 30% больных ВТЭО, включённых в исследование. Интересно отметить, что наиболее частым показанием для неопределённо долгой антикоагулянтной терапии у больных с первым эпизодом ВТЭО был повышенный уровень Д-димера в период лечения антикоагулянтами.

Целесообразность продления антикоагулянтной терапии после окончания основного курса лечения до конца не ясна и является предметом дебатов. Известно, что после прекращения антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО остаётся довольно высоким в течение многих лет. Этот риск особенно высок среди больных с идиопатическим эпизодом ВТЭО, частота рецидивов ВТЭО у которых достигает 20% в течение 2 лет после прекращения терапии АВК [37–39]. Продление лечения антикоагулянтами, без-

условно, снижает риск рецидива ВТЭО, но ассоциируется с увеличением риска кровотечения, а также требует регулярного лабораторного контроля над терапией. Поэтому считается, что приём антикоагулянтов может быть продолжен в том случае, если ожидаемая польза от продления терапии преобладает над потенциальным риском кровотечения.

В последние годы появились данные, свидетельствующие о целесообразности продления антикоагулянтной терапии после завершения основного курса лечения антикоагулянтами. На это указывают результаты двух исследований с новыми пероральными антикоагулянтами — EINSTEIN-Extension с ривароксабаном и AMPLIFY-EXT с апиксабаном. В исследовании AMPLIFY-EXT [40] сравнили между собой и с плацебо лечебную (5 мг 2 раза в день) и профилактическую (2,5 мг 2 раза в день) дозы апиксабана. В EINSTEIN-Extension [18] ривароксабан (20 мг 1 раз в день) также сравнили с плацебо. Длительность лечения составила 6 или 12 месяцев в EINSTEIN-Extension и 12 месяцев в AMPLIFY-EXT. Оба исследования продемонстрировали существенные преимущества продления антикоагулянтной терапии в сравнении с плацебо. Так, например, приём ривароксабана сопровождался снижением ОР рецидива на 82% при невысоком риске серьёзных кровотечений. Обе дозы апиксабана также оказались достаточно эффективными и безопасными в отношении вторичной профилактики ВТЭО.

Обсуждая вопросы продления антикоагулянтной терапии сверх основного курса лечения, было бы неправильно обойти вниманием ацетилсалициловую кислоту (АСК), хотя она и не является антикоагулянтом. Длительное время считалось, что АСК вообще не должна применяться ни для первичной, ни для вторичной профилактики ВТЭО. Однако совсем недавно стали доступны результаты исследований ASPIRE [41] и WARFASA [42], которые продемонстрировали эффективность и безопасность низких доз АСК во вторичной профилактике ВТЭО. В этих работах АСК (100 мг/сут) или плацебо назначали после завершения основного 6–18-месячного лечения АВК. Длительность приёма АСК/плацебо составила 2 года в исследовании WARFASA и 4 года — в ASPIRE. Мета-анализ [42], объединивший оба исследования, обнаружил значительные преимущества низких доз АСК над плацебо и продемонстрировал снижение риска как рецидива ВТЭО на 32% ($p=0,007$), так и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 34% ($p=0,002$) без повышения риска кровотечений. Таким образом, в ряде случаев у больных ВТЭО, завершивших основной курс лечения антикоагулянтами, АСК может быть рекомендована как альтернатива пероральным антикоагулянтам или отсутствию лечения. В первую очередь это касается пациентов с высоким риском рецидива ВТЭО, которые по разным причинам не могут или не хотят принимать

пероральные антикоагулянты. У таких пациентов следует рассмотреть возможность назначения АСК.

Заключение

Эффективность первого месяца лечения определяет дальнейший прогноз больных ВТЭО. По нашим данным, именно в первый месяц происходит реканализация более половины всех окклюзивно тромбированных вен, при этом отсутствие реканализации окклюзий в течение первого месяца на 90% снижает вероятность полного лизиса тромбов в дальнейшем [7]. С другой стороны, сохранение повышенного уровня Д-димера через 1 месяц лечения является предиктором неблагоприятного прогноза. Поэтому принципиально важными задачами первого месяца терапии являются достижение реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен и нормализация исходно повышенного уровня Д-димера. Наш опыт показал, что для решения указанных задач

выбор эноксапарина в качестве антикоагулянта для начальной терапии и продление лечения до одного месяца представляется целесообразным и обоснованным. Нельзя исключить, что подобную эффективность могут продемонстрировать другие представители семейства НМГ или фондапаринукс, поскольку таких исследований до настоящего времени не было. Появление в последние годы новых пероральных антикоагулянтов, безусловно, расширяет наши возможности в лечении больных ВТЭО как в остром периоде, так и на этапе длительной терапии. Особенно перспективным представляется использование данных препаратов в качестве монотерапии (без парентеральных антикоагулянтов). На самом деле не так важно, какой именно препарат будет использован для лечения тромбоза, главное — максимально рано и быстро обеспечить адекватную антикоагуляцию, т.к. от этого зависят результаты лечения и прогноз больных ВТЭО.

Литература

- Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722-7.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl): e419S-e494S.
- Hylek EM, Regan S, Henault LE, et al. Challenges to the effective use of unfractionated heparin in the hospitalized management of acute thrombosis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 621-7.
- Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2562-8.
- 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014; 35: 3033-80.
- Russian clinical guidelines on the diagnosis, treatment and prophylaxis of venous thromboembolic complications. *Phlebology* 2010; 4 (1): 4-37. Russian (Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология* 2010; 4 (1): 4-37).
- Vorobyeva NM. Optimization of long-term anticoagulant therapy in deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Avtoref. dis. doct. med. nauk. M., 2013: 42 str.* Russian (Воробьева Н. М. Оптимизация длительной антикоагулянтной терапии при тромбозах глубоких вен и тромбозомболии лёгочной артерии. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2013: 42 с).
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for prevention of recurrent venous thromboembolism in patient with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
- Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-72.
- Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
- Vorobyeva NM, Panchenko EP, Kirienko AI, et al. Warfarin or enoxaparin: what to appoint to the patient with venous thrombosis in the first month of treatment? *Terapevticheskiy arkhiv* 2009; 81 (9): 57-61. Russian (Воробьева Н. М., Панченко Е. П., Кириенко А. И. и др. Варфарин или эноксапарин: что назначить больному венозным тромбозом в первый месяц лечения? *Терапевтический архив* 2009; 81 (9): 57-61).
- Vorobyeva NM, Panchenko EP, Ermolina OV, et al. Extension of enoxaparin therapy until one month promotes the recanalization of occlusive thrombosed deep veins. *Terapevticheskiy arkhiv* 2011; 83 (8): 33-7. Russian (Воробьева Н. М., Панченко Е. П., Ермолина О. В. и др. Продление терапии эноксапарином до одного месяца способствует реканализации окклюзивно тромбированных глубоких вен. *Терапевтический архив* 2011; 83 (8): 33-7).
- Vorobyeva NM, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, et al. Improvement of the recanalization of deep veins and "outcomes" of venous thromboembolic complications at the prolonged enoxaparin therapy. *Angiology and vascular surgery* 2011; 17 (1): 87-94. Russian (Воробьева Н. М., Панченко Е. П., Добровольский А. Б. и др. Улучшение реканализации глубоких вен и "исходы" венозных тромбозомболических осложнений при продлённой терапии эноксапарином. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2011; 17 (1): 87-94).
- Vorobyeva N, Panchenko E, Ermolina O, et al. Prolongation of enoxaparin therapy to one month improves recanalization of occlusive thrombosed deep veins. *Thrombosis Research* 2014; 133 (Suppl. 3):S66.
- Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, et al. Practical aspects of extension of enoxaparin therapy until one month in out-patient conditions in patients with venous thromboembolic complications. *Aterotromboz* 2014; 1: 33-43. Russian (Воробьева Н. М., Добровольский А. Б., Титаева Е. В. и др. Практические аспекты продления терапии эноксапарином до одного месяца в амбулаторных условиях у больных венозными тромбозомболическими осложнениями. *Атеротромбоз* 2014; 1: 33-43).
- Antithrombotic therapy in patients with stable manifestations of atherothrombosis. National clinical guidelines of VNOK. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2009; 8 (6): Appendix 6. Russian (Антитромботическая терапия у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза. Национальные клинические рекомендации ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2009; 8 (6): Приложение 6).
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
- The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
- The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
- Vorobyeva NM, Panchenko EP. New oral anticoagulants and acetylsalicylic acid in the treatment of venous thromboembolic complications. *Aterotromboz* 2013; 1: 53-64. Russian (Воробьева Н. М., Панченко Е. П. Новые пероральные антикоагулянты и ацетилсалициловая кислота в лечении венозных тромбозомболических осложнений. *Атеротромбоз* 2013; 1: 53-64).
- Vorobyeva NM, Panchenko EP. Dabigatran etexilate — new oral anticoagulant for the treatment of venous thromboembolic complications. *Aterotromboz* 2014; 1: 50-8. Russian (Воробьева Н. М., Панченко Е. П. Дабигатрана этексилат — новый пероральный антикоагулянт для лечения венозных тромбозомболических осложнений. *Атеротромбоз* 2014; 1: 50-8).
- Vorobyeva NM. Features of rivaroxaban application in patients with venous thromboembolic complications. *Meditsinskiy alfavit* 2014; 3 (219): 28-34. Russian (Воробьева Н. М. Особенности применения ривароксабана у больных венозными тромбозомболическими осложнениями. *Медицинский алфавит* 2014; 3 (219): 28-34).
- Vorobyeva NM, Panchenko EP. Efficacy and safety of long-term dabigatran therapy at atrial fibrillation. *Aterotromboz* 2014; 2: 2-10. Russian (Воробьева Н. М., Панченко Е. П. Эффективность и безопасность длительной терапии дабигатраном при фибрилляции предсердий. *Атеротромбоз* 2014; 2: 2-10).

25. Vorobyeva NM, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, et al. Polymorphisms of CYP2C9 and VKORC1 genes in patients with venous thromboembolic complications in the Moscow population: influence on stability of anticoagulant therapy and frequency of bleedings. *Terapevticheskiy arkhiv* 2011; 83 (6): 59-66. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Полиморфизмы генов CYP2C9 и VKORC1 у больных с венозными тромбозными осложнениями в московской популяции: влияние на стабильность антикоагулянтной терапии и частоту кровотечений. *Терапевтический архив* 2011; 83 (6): 59-66).
26. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000; 95: 2855-9.
27. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004; 103: 3773-6.
28. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, et al. Low level of the thrombin activatable fibrinolysis inhibitor increases the risk of bleedings during long-term warfarin therapy. *Lechskiy vrach* 2014; 2: 15-20. Russian (Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. и др. Низкий уровень активируемого тромбином ингибитора фибринолиза увеличивает риск кровотечений в период длительной терапии варфарином. *Лечащий врач* 2014; 2: 15-20).
29. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, et al. Low TAFI levels increase the risk of hemorrhagic complications during long-term warfarin therapy. *Eur Heart J* 2012; 33 (Abstract Suppl.):342.
30. Wu C, Bates SM. Should D-dimer testing be used to predict the risk of recurrence after discontinuation of anticoagulant therapy for a first unprovoked episode of venous thromboembolism? *Pol Arch Med Wewn* 2009; 119: 225-30.
31. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7-12.
32. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290: 1071-4.
33. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Predictive value of D-dimer testing for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation* 2003; 108: 313-8.
34. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, et al. for the PROLONG Investigators. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 1780-9.
35. Vorobyeva NM, Panchenko EP, Dobrovolsky AB, et al. Independent predictors of recurrence of deep vein thrombosis (results of prospective 18-months observation). *Cardiology* 2010; 50 (12): 52-8. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б. и др. Независимые предикторы рецидива тромбоза глубоких вен (результаты проспективного 18-месячного наблюдения). *Кардиология* 2010; 50 (12): 52-8).
36. Vorobyeva NM, Dobrovolsky AB, Titaeva EV, et al. D-dimer testing during anticoagulant therapy should be used to indicate patients who need extended anticoagulant therapy. *Eur Heart J* 2013; 34 (Suppl. 1): 189.
37. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1995; 332: 1661-5.
38. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 165-9.
39. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139: 19-25.
40. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
41. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, et al. Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1959-67.
42. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al. Low-Dose Aspirin for Prevention Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2012; 367:1979-87.