



Некоторые аспекты применения антикоагулянтов при венозных тромбозах, тромбозах легочной артерии. Фокус на пожилых пациентах

Романова М. В., Пузенко Д. В.

Распространенность венозных тромбозов (ВТЭ), а также смертность от данной патологии среди населения во всем мире занимает лидирующие позиции. Частота встречаемости, а также степень тяжести ВТЭ тем больше, чем старше пациент. Появление новой группы прямых оральных антикоагулянтов внесло существенные коррективы в схемы ведения данных групп пациентов. В статье затронута проблема выбора, эффективности и безопасности применения пероральных антикоагулянтов у пациентов пожилого и старческого возраста при ВТЭ, в частности, при тромбозах легочной артерии (ТЭЛА). Приводится анализ результатов рандомизированных клинических исследований и проспективных когортных наблюдений; даются рациональные, по мнению авторов, рекомендации по оптимальному выбору перорального антикоагулянта у данных категорий пациентов. Аписабан и ривароксабан являются высокоэффективными препаратами выбора с надежным профилем безопасности у пациентов старческой возрастной группы при профилактике и лечении ВТЭ, включая ТЭЛА, а аписабан имеет оптимальный профиль и класс безопасности — А, согласно мнению экспертов FORTA, среди всех остальных пероральных антикоагулянтов при применении у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, лечение, вторичная профилактика, прямые оральные антикоагулянты, аписабан, пожилые пациенты.

Отношения и деятельность. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора(ов), которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Романова М. В.* — к.м.н., ассистент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: нет, Пузенко Д. В. — заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: нет.

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

ABK — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозные тромбозы, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, МНО — международное нормализованное отношение, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ОР — отношение рисков, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФР — фактор риска.

Рукопись получена 07.03.2022

Рецензия получена 14.03.2022

Принята к публикации 18.03.2022



Для цитирования: Романова М. В., Пузенко Д. В. Некоторые аспекты применения антикоагулянтов при венозных тромбозах, тромбозах легочной артерии. Фокус на пожилых пациентах. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4944. doi:10.15829/1560-4071-2022-4944

Aspects of anticoagulant therapy in venous thromboembolism, pulmonary embolism. Focus on elderly patients

Romanova M. V., Puzenko D. V.

The prevalence and mortality due to venous thromboembolism (VTE) occupies a leading position among the population throughout the world. The incidence and severity of VTE increases the older the patient. The emergence of a new group of direct oral anticoagulants significantly changed the management of these groups of patients. The article touches upon the problem of choice, efficacy and safety of oral anticoagulants in elderly and senile patients with VTE, in particular in pulmonary embolism (PE). An analysis of randomized clinical trials and prospective cohort studies is given. In addition, rational recommendations are given on the optimal choice of oral anticoagulant in these categories of patients. Apixaban and rivaroxaban are highly effective drugs of choice with a reliable safety profile in patients of the senile age group in the prevention and treatment of VTE, including PE, and apixaban has the most optimal profile and safety class among all other oral anticoagulants when used in elderly and senile patients.

Keywords: pulmonary embolism, treatment, secondary prevention, direct oral anticoagulants, apixaban, elderly patients.

Relationships and Activities. The article was financially supported by Pfizer. The article expresses the position of the author(s), which may differ from the position of Pfizer.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Romanova M. V.* ORCID: none, Puzenko D. V. ORCID: none.

*Corresponding author: mkiyutina@mail.ru

Received: 07.03.2022 **Revision Received:** 14.03.2022 **Accepted:** 18.03.2022

For citation: Romanova M. V., Puzenko D. V. Aspects of anticoagulant therapy in venous thromboembolism, pulmonary embolism. Focus on elderly patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4944. doi:10.15829/1560-4071-2022-4944

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность венозных тромбозов (ВТЭ), а также смертность от данной патологии среди населения во всем мире занимает одну из лидиру-

ющих позиций, вслед за инфарктом миокарда (ИМ) и инсультом. Если рассматривать структуру сердечно-сосудистой заболеваемости в странах ЕС и США, то ВТЭ находятся на третьем месте среди других не-

благоприятных сердечно-сосудистых событий [1]. Анализ данных литературы показывает, что диагноз тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в США выставляется лишь в 40–53 случаях на 100 тыс. человек в год, однако при этом поражает факт, что суммарная статистика возникновения данного заболевания оценивается в 600 тыс. случаев в год, при ежегодной выявляемости ТЭЛА среди госпитализированных пациентов в этой стране лишь ~0,4%, в то же время соответствующие данные по Европе, а также по России, в литературе отсутствуют [1].

Понятие ВТЭ рассматривается как единый синдром, включающий в себя как тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей, так и ТЭЛА. По сути — ТЭЛА и ТГВ — это две клинические картины ВТЭ, имеющие одни и те же предрасполагающие факторы, при этом в большинстве случаев ТЭЛА является последствием ТГВ.

Порой оценка, интерпретация и сопоставление результатов осмотра пациента и клинических исследований для верификации ТЭЛА и ВТЭ бывает затруднительной. Так, например, среди пациентов с проксимальным ТГВ примерно у 50% при сканировании легких выявляется ассоциированная ТЭЛА, как правило, клинически асимптомная. Наряду с тем, что примерно у 70% пациентов с ТЭЛА в случае применения чувствительных методов диагностики можно обнаружить тромбы в венах нижних конечностей. Отдельно стоит отметить, что несмотря на то, что ТГВ и ТЭЛА являются проявлениями одного заболевания (а именно, ВТЭ), сама по себе ТЭЛА имеет ряд свойств, отличных от ТГВ [2].

С внедрением в клиническую практику новых методов диагностики, таких как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в течение последних двух десятилетий, мы видим неуклонный рост распространенности ТЭЛА при относительно стабильной частоте встречаемости ТГВ.

Пожилым возрастом является одним из важнейших факторов риска (ФР), способствующих развитию ВТЭ, в частности, ТЭЛА [3].

Данные статистики демонстрируют, что частота встречаемости, а также степень тяжести ВТЭ тем больше, чем старше пациент. При проведении некоторых метаанализов доказано различие распространенности ВТЭ между пятидесяти- и восьмидесятилетними пациентами, превосходящей данный показатель в последней группе в 8 раз [2]. По данным ряда авторов [4, 5] риск развития тромбоэмболических событий у лиц пожилого возраста по сравнению с группой молодых пациентов может повышаться в 4–8 раз, и, как показывает статистика, данные риски увеличиваются в 2 раза каждые последующие 10 лет жизни [3]. К тому же у лиц старше 75 лет значительно выше уровень летальности вследствие ТЭЛА и сопутствующих заболеваний [6]. Зачастую, как уже было отмечено вы-

ше, из-за отсутствия специфической симптоматики, наличия “стертой” клинической картины, постановка диагноза ВТЭ (в частности ТЭЛА) бывает затруднительной. Это может привести к неверному выбору первоначальной тактики ведения пациента, а также к несвоевременному началу проведения терапии и последующей профилактики ВТЭ, что приводит к худшим прогнозам и неблагоприятным исходам [7]. Помимо того, что пациенты пожилого и старческого возраста имеют повышенные риски развития ВТЭ, у лиц данной возрастной категории значительно возрастают риски кровотечений при назначении антикоагулянтной терапии [7–9].

Принципы лечения ТЭЛА в остром и отдаленном периоде

В развитие ТЭЛА большой вклад вносит наличие различных предрасполагающих ФР, которые, в свою очередь, принято разделять на модифицируемые или внешние — связанные с определенным клиническим случаем, и немодифицируемые — связанные с самим пациентом. Предрасполагающие факторы, связанные с пациентом, как правило, являются постоянными, в то время как внешние предрасполагающие факторы чаще бывают временными.

Выявление данных факторов важно не только для оценки рисков развития рецидивов ВТЭ, но и для определения прогнозов течения заболеваний, рисков развития летальных исходов, а также является ключевым моментом в принятии решения о продлении антикоагулянтной терапии.

Данные статистики свидетельствуют о взаимном влиянии, отягощении, а зачастую и о единстве ФР многих сердечно-сосудистых заболеваний, характерных как для ВТЭ, так и для развития ИМ, инсультов, сердечной недостаточности. Это и курение, и ожирение, и сахарный диабет, и дислипидемии, и артериальная гипертензия. Некоторые авторы предлагают рассматривать ТЭЛА как часть континуума сердечно-сосудистой патологии, поскольку существует прямая взаимосвязь между увеличением частоты ВТЭ у пациентов с ИМ и сердечной недостаточностью, и наоборот, у пациентов с легочными эмболиями повышены риски развития ИМ и инсультов [10–13].

С целью своевременного принятия решений и определения оптимальной тактики ведения пациента врачу необходимо придерживаться определенных диагностических и лечебных алгоритмов. Так, согласно рекомендациям Американского общества гематологов, первоочередной задачей является стратификация тяжести ВТЭ с целью выбора лечения пациента на дому (амбулаторное ведение) или в стационаре (стационарное ведение) [14]. При этом для пациентов, находящихся в стационаре, должна быть учтена возможность использования не только фибринолитической терапии и использования кава-фильтров,

но и возможности открытой или эндоваскулярной хирургической тромбэкстракции. Следующей практической задачей для клинициста становится выбор оптимальной схемы антикоагулянтной терапии, которая должна быть начата немедленно, даже при подозрении на ТЭЛА. Также одним из ключевых моментов антикоагулянтной терапии является решение вопроса о продолжительности её проведения, а наиболее важным вопросом вторичной профилактики ВТЭ является вопрос выбора антикоагулянтных препаратов и решение вопроса о прекращении или продолжении их приема, начиная с полной отмены, вплоть до пожизненного приема [14].

Острая ТЭЛА

Оценка наличия у пациента ФР острой ТЭЛА необходима практикующему врачу уже на этапе первичного осмотра пациента, еще до верификации диагноза легочной эмболии, т.к. для выбора правильной тактики ведения пациента и снижения частоты наступления летальных исходов необходимо как можно раньше идентифицировать пациентов с ТЭЛА высокого риска [15], при этом следует помнить, что для выбора тактики ведения пациента с ВТЭ зачастую необходима своевременная и правильная оценка прогноза в отношении возможного летального исхода.

Так, например, риск смерти, связанный с первоначальным острым эпизодом либо с рецидивом, выше у пациентов с ТЭЛА, чем у пациентов с ТГВ и по данным литературы показатель летальности в острых случаях ТЭЛА колеблется от 7 до 11%. Кроме того, эпизоды рецидива ТЭЛА примерно в 3 раза более вероятны после первичной ТЭЛА, чем после ТГВ (примерно 60% после ТЭЛА, 20% после ТГВ) [16, 17].

Для пациентов со стабильной гемодинамикой стратификация риска проводится в 2 этапа согласно алгоритму, предложенному Европейским обществом кардиологов. Оценка тяжести легочной эмболии на первом этапе рекомендовано производить с использованием шкал PESI или sPESI [16]. Второй этап диагностики рекомендуется проводить с целью идентификации больных промежуточного риска с использованием таких инструментальных методов диагностики, как: эхокардиография (оценка функции правого желудочка), МСКТ (оценка тяжести, степени, уровня и протяженности поражения сосудистого русла), а также некоторых лабораторных маркеров, таких как: сердечные тропонины, мозговой натрийуретический пептид и др. [17].

Антикоагулянты при ТЭЛА высокого риска

Стартовая антикоагулянтная терапия должна быть незамедлительно назначена всем пациентам в группах как с высокой, так и со средней степенью вероятности эмболии легочной артерии. При наличии у пациента ТЭЛА высокого риска летального исхода предпочте-

ние отдается низкомолекулярному гепарину (НМГ) или фондапаринуксу, применение которых не требует рутинного мониторинга анти-Ха, а также приводит к более низким рискам развития гепарин-индуцированных тромбоцитопений и развития больших кровотечений. Важно помнить, что, согласно рекомендациям, назначение нефракционированного гепарина (НФГ) показано только пациентам с нестабильной гемодинамикой, требующей проведения реперфузионной терапии [18-21].

Антикоагулянты при ТЭЛА промежуточного риска

По данным рандомизированного клинического исследования (РКИ) REITHO были сделаны выводы, что для пациентов с ТЭЛА промежуточного риска одинаково оправданными являются 2 различных подхода к терапии. Так, одной из оптимальных схем ведения является минимальный период терапии НМГ до стабилизации состояния, в течение первых нескольких дней с дальнейшим переводом пациента на прием пероральных антикоагулянтов (либо прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): дабигатран (150 мг × 2 раза/сут.) или эдоксабан (60 мг × 1 раз/сут.), либо антагониста витамина К (АВК): варфарин с достижением целевых значений международного нормализованного отношения (МНО) [8, 22]. Второй подход, который является предпочтительным, заключается в изначальном назначении апиксабана или ривароксабана в более высоких стартовых дозировках (апиксабан 10 мг × 2 раза/сут. на 7 дней или ривароксабан 15 мг × 2 раза/сут. в течение 3 нед.), с дальнейшим переходом на более низкие лечебные дозы (апиксабан 5 мг × 2 раза/сут. и ривароксабан 20 мг × 1 раз/сут.) в течение нескольких мес. [22, 23].

Антикоагулянты при ТЭЛА низкого риска

При наличии у пациентов с ТЭЛА низких рисков летального исхода рекомендован выбор тактики ведения с ранней выпиской из стационара и продолжения антикоагулянтной терапии в амбулаторных условиях. Для возможности ранней выписки на амбулаторный этап рекомендовано наличие трех условий, сформулированных на основании выводов РКИ и проспективных когортных наблюдений пациентов с ТЭЛА. Во-первых, это отсутствие у пациента низкого риска ранних осложнений и смерти по прогностическим шкалам; во-вторых, отсутствие серьезных сопутствующих заболеваний и отягчающих состояний, требующих стационарного ведения; в-третьих, возможность адекватного ведения и наблюдения пациента на амбулаторном этапе, включая наличие социальной инфраструктуры, комплаентность пациента, а также возможности локальной системы здравоохранения.

Не следует забывать, что для практического решения вопроса о ранней выписке пациента на амбу-

латорный этап можно использовать такой критерий, как Hestia, а также индексы PESI или sPESI [14, 23].

Хроническая терапия

При продолжении антикоагулянтной терапии после острого эпизода ТЭЛА, перед клиницистом стоят следующие задачи: предотвратить рецидивы ВТЭ в долгосрочном периоде, а также завершить терапию острого периода. Данные метаанализов III фазы РКИ продемонстрировали преимущества терапии ПОАК в сравнении с АВК в виде снижения рисков больших кровотечений на 40% при приеме новых антикоагулянтов в первые 3–12 мес. после острого эпизода ВТЭ [9]. В то время как риски рецидивов ВТЭ после прекращения антикоагулянтной терапии напрямую связаны и зависят от причин первичного эпизода острой ТЭЛА. Также было доказано, что у пациентов, перенесших ВТЭ, антикоагулянтная терапия должна назначаться на срок не менее 3 мес. вплоть до пожизненного приема, в связи с тем, что пролонгированная терапия ПОАК приводит к снижению рисков ВТЭ (включая ТЭЛА) на 90% [9].

ПОАК в лечении острого периода ТЭЛА у возрастных пациентов

До появления в арсенале врачей ПОАК, длительное время для лечения и вторичной профилактики ВТЭ назначалась следующая схема лечения: на первые 5–7 дней прием парентерального антикоагулянта (подкожных инъекций НМГ или ингибитора Ха-фактора свертывания — фондапаринукса или внутривенной инфузии НФГ) с дальнейшим назначением перорального антикоагулянта (АВК под контролем МНО) с обеспечением уровня гипокоагуляции в целевом диапазоне, в течение дальнейших нескольких месяцев. Процесс перехода с парентеральной на пероральную форму приема антикоагулянта требовал соблюдения схемы “моста”, предусматривающую переходный промежуток времени одновременного подкожного применения НФГ, с приемом перорального антикоагулянта до тех пор, пока не наступит достижение целевых уровней МНО [24–27]. Несмотря на то, что данная терапия обеспечивает надежный уровень гипокоагуляции, использование такой схемы сопряжено с рядом ограничений в клинической практике. В частности, это касается применения АВК. Данные ограничения обусловлены наличием достаточно узкого окна терапевтических (целевых) значений МНО, сопряженного с высокой вариабельностью антикоагуляционного эффекта (вариабельностью МНО) в каждом клиническом случае, в зависимости не только от возраста, массы тела пациента, но и непосредственно от пищевых продуктов и дополнительных лекарственных препаратов, а также некоторых генетических факторов, таких, например, как наличие мутации в гене метилентетрагидрофолатредуктазы. Множество

ограничений и осложнений при приеме АВК делают врачей более настороженными при назначении этих препаратов у пожилых пациентов [7]. Пожилой возраст способствует увеличению сопутствующей патологии (коморбидности) пациентов, что влечет за собой назначение большего количества лекарственных средств. Учитывая высокую вариабельность МНО и высокую степень лекарственных взаимодействий (приводящих к повышению риска кровотечений или отсутствию достижения целевых значений гипокоагуляции), назначение АВК для пожилых пациентов с сопутствующей патологией становится неоправданной стратегией, при возможности выбора новых препаратов, ПОАК, лишенных данных недостатков [9, 27, 28]. Главным преимуществом новой группы прямых антикоагулянтов является отсутствие необходимости в мониторинге рутинных показателей коагулограммы, вследствие стабильности и предсказуемости их фармакологических свойств [25, 28].

Появление новой группы ПОАК внесло существенные коррективы в схемы ведения данных групп пациентов. Эффективность и безопасность данной группы препаратов была доказана по результатам крупных РКИ III фазы. Так, при сравнении новых оральных антикоагулянтов с традиционными схемами ведения пациентов на НМГ с переходом на АВК была показана не меньшая антитромботическая эффективность при лучшем профиле безопасности препаратов [29–35].

Свое название, ПОАК, данная группа получила исходя из механизма действия, т.к. данные препараты напрямую (без посредников — коферментов) блокируют факторы свертывания крови. Три препарата из данной группы, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан, напрямую блокируют Ха-фактор свертывания крови. В то время как дабигатран блокирует II фактор свертывания крови (тромбин) уже на заключительном этапе коагуляционного процесса (каскада). Все эти препараты способствуют блокаде коагуляционного каскада и, таким образом, препятствуют образованию фибринового сгустка и тромба.

Эффективность и безопасность ПОАК в сравнении с “традиционной терапией” оценивалась в рамках РКИ III фазы при начальном лечении ВТЭ в исследованиях AMPLIFY — апиксабан [29], EINSTEIN DVT и PE — ривароксабан [30, 31], RE-COVER I и II — дабигатран [32–34] и HOKUSAI-VTE — эдоксабан [35]. А также изучалась эффективность и безопасность ПОАК и при продленном использовании для вторичной профилактики у пациентов с ВТЭ в исследованиях AMPLIFY Extension — апиксабан [36], EINSTEIN Extension и EINSTEIN CHOICE — ривароксабан [37, 38], RE-MEDY и RE-SONATE — дабигатран [37, 39].

Все без исключения результаты клинических исследований ПОАК показали не меньшую эффективность при лечении и вторичной профилактике ТЭЛА,

при лучшем профиле безопасности, особенно, пациентов пожилого и старческого возраста [29–35].

Учитывая первоначальные различия в дизайнах данных исследований (между собой), схемы использования различных ПОАК при ТЭЛА имеют свои особенности. Их можно подразделить на 2 группы. Так, при использовании апиксабана и ривароксабана для лечения ТЭЛА, препараты назначаются сразу же с момента постановки диагноза в увеличенной дозе, при этом полностью исключается необходимость применения парентеральных антикоагулянтов и АВК [29–31]. Два других антикоагулянта, дабигатран и эдоксабан, назначают после стартовой терапии НФГ, НМГ или фондапаринуксом (в лечебных дозах), используя данные новые оральные антикоагулянты вместо АВК [32–35].

Исследования с ривароксабаном, EINSTEIN DVT и PE, единственные РКИ среди ПОАК по лечению ВТЭ в остром периоде, имеющие открытый дизайн [30, 31]. Кроме того, в исследовании EINSTEIN PE изучалась эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ТЭЛА (у части пациентов — в сочетании с ТГВ), тогда как в РКИ с дабигатраном, апиксабаном и эдоксабаном изучались пациенты с ВТЭ (имевшие ТЭЛА или ТГВ, или их сочетание) [29, 32–35]. В то же время результаты исследований EINSTEIN DVT и PE также были представлены в виде объединенных данных 8281 пациента, 18% из которых (1283 пациента) были старше 75 лет [30, 31]. Следует отметить, что дизайны исследований EINSTEIN DVT и PE исходно предполагали выделение подгрупп ослабленных пациентов, подразумевавшие возраст 75 лет и старше, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 50 мл/мин, массу тела < 50 кг и наличие критериев “хрупкости” с дальнейшим проведением анализа данных в этих подгруппах больных.

Так, в группе пациентов старческого возраста при сравнении эффективности варфарина (АВК) и ривароксабана (ПОАК) была выявлена четкая тенденция в пользу эффективности последнего (ривароксабана) (отношение рисков (ОР) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,33–1,17). Однако выявленная разница не достигла достоверных различий.

Анализ по возрасту показал снижение эффективности терапии варфарином в старшей возрастной группе: так, у пациентов старше 75 лет риск рецидива ВТЭ увеличился до 3,7% по сравнению с 2,1% в группе у более молодых больных (ОР 1,79; 95% ДИ 1,13–2,83). В то же время в группе пациентов, принимавших ривароксабан, не наблюдалось аналогичной тенденции: так, частота рецидива ВТЭ составляла 2,3% у пациентов старше 75 лет vs 2,0% в группе больных моложе 75 лет (ОР 1,13; 95% ДИ 0,65–1,95). Также, в плане безопасности, назначение ривароксабана в общей выборке привело к снижению риска развития больших кровотечений на 45% по сравнению с пациента-

ми, получавшими АВК. При том, что возраст не оказал существенного влияния на данный показатель. На фоне терапии ривароксабаном, частота больших кровотечений достоверно не отличалась у больных старше и моложе 75 лет и составила 1,2% vs 0,9% (ОР 1,33; 95% ДИ 0,61–2,87). Напротив, на терапии варфарином частота больших геморрагий была в 3,6 раза выше у пациентов более старшей возрастной группы и составила 4,5% vs 1,3% (ОР 3,68; 95% ДИ 2,27–5,96). Следует отметить, что ривароксабан показал достоверные преимущества перед варфарином у пациентов 75 лет и старше, позволив снизить риск развития больших кровотечений на 73% (ОР 0,27; 95% ДИ 0,13–0,59) [31].

Эффективность и безопасность использования орального антикоагулянта апиксабана в отношении лечения острого ВТЭ изучались в исследовании AMPLIFY [29]. А применение апиксабана для продолженного лечения венозных эмболий изучалось в исследовании AMPLIFY Extension [36]. Оба данных исследования по своему дизайну относятся к двойным слепым исследованиям. Что касается AMPLIFY Extension — то это плацебо-контролируемое исследование, в то время как в исследовании AMPLIFY сопоставлялись эффективность и безопасность терапии апиксабаном в сравнении с группой с “традиционной терапией”. В исследованиях AMPLIFY анализ подгрупп пациентов в отношении критериев хрупкости изначально не планировался, в отличие от аналогичных исследований с участием ривароксабана и эдоксабана, однако при дальнейшем изучении был проведен субанализ пациентов старше 75 лет со сниженной функцией почек, избыточной массой тела, с онкологическими заболеваниями [29].

Дизайн исследования AMPLIFY изначально был спланирован таким образом, что пациенты с острым эпизодом ВТЭ сразу же после постановки диагноза получали высокую дозу апиксабана 10 мг \times 2 раза/сут. в течение первых 7 дней, с последующим переходом на прием 5 мг \times 2 раза/сут. в течение последующих 6 мес. Пациенты в контрольной группе получали “традиционную” на тот момент терапию в виде назначения парентерального НМГ с переходом на прием АВК с достижением целевых уровней гипокоагуляции.

В исследование AMPLIFY было включено 5395 пациентов с ВТЭ, из них лица старше 75 лет составили 14% (768 пациентов) от общего числа всех включенных в исследование участников [29].

При анализе полученных в этом исследовании данных были установлены очевидные преимущества (в отношении профиля безопасности) (ОР 0,23; 95% ДИ 0,08–0,65) у пациентов старше 75 лет на фоне приема апиксабана по сравнению с возрастными пациентами, получавшими варфарин (АВК). Результаты исследования наглядно показали, что у пациентов всех возрастных групп на фоне приема

апиксабана уменьшались риски развития больших кровотечений на 70% (в сравнении с группой пациентов, получавших АВК), при этом частота больших кровотечений у пациентов, получавших апиксабан, достоверно не зависела от возраста и составляла 0,5% у пациентов моложе 75 лет и 1,0% у лиц старше 75 лет (ОР 2,08; 95% ДИ 0,67–6,5). В то время как в группе, получавшей терапию НМГ+АВК, частота больших кровотечений напротив увеличилась в 3,1 раза, причем увеличилась она в зависимости от возраста, и составила 4,3% у пациентов старше 75 лет vs 1,4% у пациентов моложе 75 лет (ОР 3,13; 95% ДИ 1,71–5,76) [29].

При анализе эффективности вторичной профилактики ВТЭ в группе, получавшей варфарин, отмечалась тенденция к увеличению рисков рецидивов тромбоэмболий с увеличением возраста и составляла от 2,5% у более молодых пациентов до 3,6% у пациентов старческого возраста (ОР 1,42; 95% ДИ 0,78–2,56); в то время как в группе, получавшей апиксабан, такой тенденции не прослеживалось, и риски составляли 2,3% — у более молодых пациентов и 1,8% — в группе больных от 75 лет и старше, соответственно (ОР 0,77; 95% ДИ 0,35–1,68) [29]. При сравнении пациентов старческой возрастной группы эффективность терапии ВТЭ при применении апиксабана была сопоставима с таковой у больных, получавших варфарин (ОР 0,50; 95% ДИ 0,21–1,20) [29].

Возможности применения эдоксабана при ВТЭ изучались и в исследовании HOKUSAI-VTE, в котором участвовали 8240 пациентов с ВТЭ, из которых 1004 (12%) пациента относились к старческой возрастной категории, старше 75 лет. Надо отметить, что пациенты с острыми ВТЭ изначально получали терапию парентеральными гепаринами не менее 5 дней и лишь затем переходили на прием перорального антикоагулянта — либо эдоксабана¹ в дозе 60 мг 1 раз/сут., либо АВК — варфарина с достижением целевых значений гипокоагуляции, с длительностью антикоагулянтной терапии порядка 3–12 мес. Стоит подчеркнуть, что эдоксабан — единственный антикоагулянт, обоснованно требующий назначения сниженной дозы, 30 мг × 1 раз/сут., у пациентов при клиренсе креатинина от 30 до 50 мл/мин или массе тела <60 кг [35].

В исследовании HOKUSAI-VTE изначально было запланировано выделение особой подгруппы “хрупких” пациентов (возраст ≥75 лет, масса тела ≤60 кг и СКФ ≤50 мл/мин) для дальнейшего анализа [35].

При анализе эффективности было выявлено статистически значимое снижение частоты рецидивов ВТЭ на 50% у пациентов старческого возраста на фоне терапии эдоксабаном (2,5%) в сравнении с пациентами, получавшими варфарин (4,8%) (ОР 0,50; 95% ДИ 0,26–0,95) при том, что среди более молодых пациен-

тов статистически значимых различий получено не было (ОР 0,98; 95% ДИ 0,76–1,26).

В то же время при анализе безопасности по первичной конечной точке (комбинации больших и небольших клинически значимых кровотечений) в подгруппах пациентов старческого возраста на фоне терапии эдоксабаном и варфарином достоверных различий не отмечалось (11% vs 13,7%, соответственно) (ОР 0,83; 95% ДИ 0,62–1,12) [35].

Дабигатран — один из первых новых ПОАК, но в отличие от ривароксабана, апиксабана и эдоксабана, имеет несколько другой механизм действия. Дабигатран напрямую блокирует тромбин (II фактор) при заключительном этапе коагуляционного каскада. Эффективность и безопасность применения дабигатрана при острых ВТЭ на начальном этапе изучалась в исследованиях RE-COVER I и II [34], в то время как применение данного препарата при продленном использовании после ВТЭ и для вторичной профилактики тромбоэмболий изучалось в исследованиях RE-MEDY (в течение 18–36 мес.) и RE-SONATE (в течение 6 мес.) [37, 39]. Доказательная база по применению дабигатрана при острых ВТЭ суммарно насчитывает 5109 больных. В исследование RE-COVER I было включено 2564, а в RE-COVER II — 2545 пациентов. Данные два исследования по дизайну относятся к двойным слепым клиническим исследованиям. Оба исследования были схожи по замыслу и имели минимальные различия по критериям включения: в RE-COVER I включались пациенты с уровнем трансаминаз не более двух верхних границ нормы, а в RE-COVER II — допускалось включать пациентов с трансаминазами до трех верхних границ нормы, также в последнем исследовании участвовало больше пациентов азиатской расы. Дабигатран назначался после иницирующего курса терапии парентеральными антикоагулянтами, гепаринами, как эстафетный препарат в терапии, как альтернатива варфарину. Средняя длительность иницирующей терапии парентеральными антикоагулянтами составляла 9 дней как в группе пациентов, получавших дабигатран, так и в группе сравнения, получавшей АВК [32–34]. В исследованиях RE-COVER I и II изначально дизайн предусматривал анализ подгрупп по возрасту (≥75 лет), массе тела (≤50 кг) и почечной функции (СКФ <50 мл/мин, но более 30 мл/мин) [34]. Количество пациентов 75 лет и старше, старческого возраста, в исследованиях RE-COVER I и II составило всего 529 человек (10,4% от общей выборки) [34].

В отношении профиля безопасности дабигатран не смог продемонстрировать своих преимуществ перед варфарином в подгруппе пациентов 75 лет и старше (ОР 0,91; 95% ДИ 0,37–2,19). Хотя у пациентов в общей выборке на фоне терапии дабигатраном отмечалось снижение риска развития больших кровотечений в сравнении с АВК на 31% [32, 34]. Более того,

¹ На момент написания статьи, эдоксабан не зарегистрирован для применения в Российской Федерации.

при анализе подгруппы старческого возраста в сравнении с более молодыми пациентами отмечалось наличие достоверного увеличения частоты регистрации больших геморрагических осложнений как в группе дабигатрана (3,5% vs 0,7%; ОР 4,82; 95% ДИ 2,08-11,13), так и на фоне приема АВК (3,8% vs 1,4%; ОР 2,87; 95% ДИ 1,39-5,94) [34].

При анализе эффективности антикоагулянтной терапии в отношении частоты рецидивов ВТЭ при сравнении старческой возрастной группы с более молодыми пациентами не было установлено достоверной разницы как на фоне приема дабигатрана (1,2% vs 2,5%; ОР 0,48; 95% ДИ 0,15-1,52), так и на фоне терапии варфарином (1,8% vs 2,2%; ОР 0,83; 95% ДИ 0,33-2,05). Таким образом, у пациентов старческого возраста достоверных различий по эффективности применения дабигатрана и АВК обнаружено не было (ОР 0,65; 95% ДИ 0,17-2,45) [34].

Ввиду невозможности проведения прямого сравнения между собой ПОАК, интересными представляются данные проводимых проспективных когортных наблюдений, метаанализов. В частности, результаты сравнения эффективности и безопасности применения не-АВК пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов при ВТЭ, опубликованного в 2014г [40]. В рамках данной работы исследователи проанализировали и попытались обобщить данные исследований AMPLIFY, EINSTEIN DVT-PE, RE-COVER I-II и HOKUSAI-VTE [40]. Применение ПОАК в острой фазе ВТЭ и наличие контрольной группы пациентов, получавших варфарин, являлось общим во всех этих РКИ. Особое внимание в данной работе уделялось анализу подгрупп пациентов старше 75 лет, а также со сниженным клиренсом креатинина <50 мл/мин. То есть так называемым “ослабленным” больным. Было проанализировано порядка 27075 карт пациентов.

Первоначально при анализе данных в подгруппах пациентов старше 75 лет была доказана эффективность при применении ПОАК, их применение не повышало риски развития рецидивов ВТЭ (ОР 0,85; 95% ДИ 0,61-1,18). Однако при интегральном анализе данных о применении ПОАК у пациентов старческого возраста были получены данные, свидетельствовавшие об увеличении рисков больших геморрагических осложнений в 2,4 раза (ОР 2,37; 95% ДИ 1,03-5,44). Впоследствии был проведен дифференциальный анализ по вкладу в этот показатель каждого ПОАК в отдельности. Было установлено, что наибольший вклад в увеличение рисков развития больших геморрагических осложнений вносит дабигатран (увеличение риска в 5,8 раза), в то время как прием ривароксана и апиксана не выявил достоверного влияния на данный показатель.

Впоследствии, при дальнейшем анализе у пациентов 75 лет и старше, все ингибиторы Ха-фактора свертываемости показывали улучшенный профиль

безопасности и обеспечивали уменьшение рисков больших кровотечений на 73-77% в сравнении с варфарином [40].

Также по результатам данного метаанализа было продемонстрировано, что применение варфарина у пациентов старческого возраста приводит к повышению риска рецидивов ВТЭ в 1,5 раза (ОР 1,49; 95% ДИ 1,15-1,93) и увеличению опасности большого кровотечения в 3,3 раза (ОР 3,33; 95% ДИ 2,38-4,65) [40].

Таким образом, на фоне приема дабигатрана увеличиваются риски развития больших кровотечений у пациентов 75 лет и старше. Соответственно, в данном случае дабигатран теряет преимущества перед АВК. Можно сделать вывод, что для пациентов старческого возраста ривароксан и апиксан могут быть препаратами выбора, т.к. обеспечивают лучший профиль безопасности в сравнении с варфарином [40].

Также интересными представляются данные, опубликованные в 2020г в рамках проспективного многоцентрового исследования, в отношении сравнения профиля эффективность-безопасность у пожилых, ослабленных пациентов, получавших ривароксан или апиксан при острой ВТЭ, позволившие изучить результаты реальной клинической практики [38]. Для анализа данных использовали информацию о пациентах из международного регистра RIETE. Это многоцентровой международный проспективный регистр, в который заносятся данные о пациентах с острыми случаями ВТЭ. Из данного регистра были выбраны и проанализированы данные по пациентам, включившимся в регистр с января 2013г по октябрь 2019г, удовлетворяющим критериям хрупкости (возраст 75 лет и старше, сниженный клиренс креатинина 50 мл/мин и ниже, по формуле Кокрофта-Голта, а также масса тела 50 кг и менее). Как показали данные реальной клинической практики при анализе пациентов в данном регистре, значимая часть больных попадала под критерии хрупкости и составляла 40% (14831 человек) от общего числа из 36889 пациентов. Несмотря на то, что ривароксан и апиксан относятся к ПОАК, ранее рекомендованных к монотерапии ВТЭ в высоких дозах без применения парентеральных антикоагулянтов, в реальной клинической практике их прием в первые 48 ч заболевания был начат лишь у 15%, т.е. у 999 больных, относящихся к подгруппе “хрупких” пациентов, 882 (88,3%) из которых были старше 75 лет. Помимо анализа времени инициации антикоагулянтной терапии, был проведен субанализ адекватности выбора доз антикоагулянтов, число лиц, удовлетворявших последнему критерию, составило 705 (70,5%). Анализ приведенных данных показывает, что зачастую в реальной клинической практике антикоагулянтная терапия назначается несвоевременно; осуществляется выбор неадекватной терапевтической тактики; выбранные препараты назначаются в неадекватных терапевтических дозах. В результате это-

го развиваются различные осложнения течения заболевания и/или проводимой терапии, что приводит к неблагоприятным клиническим исходам. Помимо этого, авторы проанализировали данные пациентов, принимавших антикоагулянтную терапию в рекомендованных терапевтических дозах с первых 48 ч начала заболевания, оказалось, что количество пациентов, получавших апиксабан, составляло 174 (17,4%) человека, а ривароксабан — 531 (53,1%) человек. При этом апиксабан назначался по схеме: 10 мг 2 раза/сут. в течение 7 дней с переходом на поддерживающую дозу 5 мг 2 раза/сут., средняя продолжительность лечения при этом составила 181 (± 164) дней, медиана продолжительности 112 (92–192) дней. В то время как ривароксабан назначался в дозе 15 мг 2 раза/сут. на 3 нед. и далее с приемом поддерживающей дозы 20 мг 1 раз/сут., в среднем в течение 179 (± 175) дней, медиана продолжительности 113 (93–195) дней. При анализе данных подгрупп пациентов не было получено статистически значимых различий по рискам рецидивов ВТЭ (ОР 0,99; 95% ДИ 0,20–4,92), больших кровотечений (ОР 1,16; 95% ДИ 0,24–5,57), смерти от всех причин (ОР 0,99; 95% ДИ 0,32–3,08) и событий комбинированной конечной точки, включающей рецидивы ВТЭ или крупные кровотечения (ОР 1,08; 95% ДИ 0,35–3,30). Полученные данные демонстрируют сопоставимые профили эффективности и безопасности этих двух препаратов при своевременном их назначении в рекомендованных полных терапевтических дозах пожилым и хрупким пациентам.

Таким образом, авторами сделан вывод об имеющихся в реальной клинической практике преимуществах своевременного назначения адекватных терапевтических дозировок апиксабана, ривароксабана для лечения и вторичной профилактики ВТЭ у пожилых и ослабленных групп пациентов, с хорошей эффективностью и высоким классом безопасности [14, 40, 41].

В дополнение стоит отметить, что согласно мнению экспертов FORTA (“Fit for The Aged”), апиксабан имеет самый оптимальный профиль безопасности, а, соответственно, и высокий класс безопасности А, среди всех остальных пероральных антикоагулянтов для лечения пожилых больных [42]. И, соответственно, апиксабан может быть рекомендован в качестве выбора антикоагулянта для ведения ослабленных групп пациентов старческого возраста с ВТЭ.

Обсуждение

Распространённость ВТЭ, а также смертность от данной патологии, среди населения во всем мире занимает одну из лидирующих позиций, особенно среди лиц пожилого и старческого возраста, который является независимым предиктором развития ВТЭ, в частности ТЭЛА. Данные статистики показывают, что частота встречаемости и степень тяжести ВТЭ тем больше, чем старше пациент, в то же время поста-

новка диагноза ВТЭ (включая ТЭЛА) у пожилого пациента с наличием коморбидной патологии зачастую бывает затруднительной. Помимо того, что пациенты пожилого и старческого возраста с наличием низкого индекса мобильности и социальной активности, наличием сопутствующих заболеваний имеют повышенные риски развития ВТЭ, у лиц данной возрастной категории значительно возрастают риски фатальных кровотечений при назначении антикоагулянтной терапии, однако при подозрении на наличие ВТЭ, ТЭЛА, антикоагулянтная терапия должна быть начата немедленно. При этом одним из ключевых моментов антикоагулянтной терапии является решение вопроса о непосредственном выборе и продолжительности проведения первично выбранной антикоагулянтной терапии. Учитывая высокую вариабельность МНО, наличие интеркуррентной патологии и высокую степень лекарственных взаимодействий (приводящих к повышению риска кровотечений или отсутствию достижения целевых значений гипокоагуляции), назначение АВК у лиц пожилого и старческого возраста является зачастую неоправданной стратегией, при возможности выбора новых препаратов, ПОАК, лишенных многих вышеперечисленных недостатков. Появление новой группы ПОАК внесло существенные коррективы в схемы ведения данных групп пациентов. Эффективность и безопасность данной группы препаратов была доказана по результатам крупных РКИ III фазы. Так, при сравнении новых оральных антикоагулянтов с традиционными схемами ведения пациентов на НМГ с переходом на АВК была показана не меньшая антитромботическая эффективность при лучшем профиле безопасности данных препаратов. На основании результатов субанализов РКИ и данных реальной клинической практики можно сделать вывод о преимуществе ПОАК перед АВК при лечении ВТЭ у пожилых и ослабленных групп пациентов.

Заключение

Апиксабан или ривароксабан могут и должны быть использованы сразу же после постановки диагноза острой ВТЭ в качестве монотерапии, без смены различных видов антикоагулянтов и в процессе ведения пациента, являясь препаратами выбора с доказанным надежным профилем безопасности, у пациентов пожилого и старческого возраста при лечении и вторичной профилактике ВТЭ и ТЭЛА. Согласно мнению ряда ведущих экспертов FORTA, из всех существующих современных ПОАК апиксабан имеет оптимальный профиль и самый высокий класс безопасности — А. Таким образом, на наш взгляд, именно апиксабан не только должен являться препаратом выбора для своевременного первичного назначения пациентам пожилого и старческого возраста с подозрением на наличие ВТЭ или ТЭЛА, но и может быть рассмотрен как предпочтительный препарат в качестве по-

жизненной терапии у пациентов старших возрастных групп с тяжелой коморбидной патологией и без таковой, для вторичной профилактики и лечения ВТЭ и ТЭЛА.

Литература/References

- Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, et al. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J*. 2018;39(47):4208-4218. doi:10.1093/eurheartj/ehx003.
- Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res*. 2016;118(9):1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
- Barco S, Cheung YW, Eikelboom JW, et al. New oral anticoagulants in elderly patients. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2013;26:215-24. doi:10.1016/j.beha.2013.07.011.
- Stein PD, Hull RD, Kayali F, et al. Venous thromboembolism according to age: The impact of an aging population. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(20):2260-5. doi:10.1001/archinte.164.20.2260.
- Heit JA, Spencer FA, White RH, et al. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41:3-14. doi:10.1007/s11239-015-1311-6.
- Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15 520 patients with venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) registry. *Circulation*. 2008;117(13):1711-6.
- Bauersachs RM. Use of anticoagulants in elderly patients. *Thromb. Res*. 2012;129(2):107-15. doi:10.1016/j.thromres.2011.09.013.
- Prandoni P. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: Findings from the RIETE Registry. *J. Thromb. Haemost.* 2010;8(11):2575-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.04039.x.
- Van der Hulle T, Kooiman J, Den Exter PL, et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants compared with vitamin K-antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism - a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2014;12:320-8. doi:10.1111/jth.12485.
- Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost*. 2012;108(3):508-15. doi:10.1160/TH11-10-0726.
- Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, et al. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(10):2068-74. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04880.x.
- Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124(13):1435-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.025627.
- Prandoni P, Pesavento R, Sørensen HT, et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med*. 2009;20(5):470-3. doi:10.1016/j.ejim.2009.06.001.
- Ortel ThL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693-738. doi:10.1182/bloodadvances.2020001830.
- Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(2):R103. doi:10.1186/cc10119.
- Jiménez D, Aujesky D, Moore L, et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax*. 2011;66(1):75-8. doi:10.1136/thx.2010.150656.
- Jiménez D, Lobo JL, Barrios D, et al. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Intern. Emerg. Med*. 2016;11(1):11-8. doi:10.1007/s11739-015-1388-0.
- Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother*. 2010;44:994-1002.
- Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:CD001100. doi:10.1002/14651858.CD001100.pub3.
- Stein PD, Hull RD, Matta F, et al. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2009;122:919-30.
- Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, et al. BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood*. 2005;106:3049-54.
- Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402-11.
- Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1500-7.
- Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, openlabel, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-8. doi:10.1016/S0140-6736(11)60824-6.
- Blann AD, Lip GYH. Non-Vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) for the management of venous thromboembolism. *Heart*. 2016;102(12):975-83.
- Gómez-Outes A. Direct-acting oral anticoagulants: Pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur. J. Haematol*. 2015;95(5):389-404. doi:10.1111/ejh.12610.
- Hirschl M, Kundi M. New oral anticoagulants in the treatment of acute venous thromboembolism — a systematic review with indirect comparisons. *Vasa*. 2014;43(5):353-64. doi:10.1024/0301-1526/a000373.
- Finks SW. Management of Venous Thromboembolism: Recent Advances in Oral Anticoagulation Therapy. *Ann. Pharmacother*. 2016;50(6):486-501.
- 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. doi:10.1056/NEJMoa1302507.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-97. doi:10.1056/NEJMoa1113572.
- Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*. 2013;11:21. doi:10.1186/1477-9560-11-21.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129:764-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450.
- 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. doi:10.1056/NEJMoa0906598.
- Schulman S, Eriksson H, Goldhaber SZ, et al. Influence of age on the efficacy and safety of dabigatran versus warfarin for the treatment of acute venous thromboembolism: a pooled analysis of RE-COVER and RECOVER II. *Blood*. 2013;122:2375.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Hokusai VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-15. doi:10.1056/NEJMoa1306638.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1207541.
- Alotaibi G, Alsaleh K, Wu C, et al. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban for extended venous thromboembolism treatment: network meta-analysis. *Int Angiol*. 2014;33(4):301-8.
- Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, et al. for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1211-22. doi:10.1056/NEJMoa1700518.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. RE-MEDY Trial Investigators, RE-SONATE Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368:709-18.
- Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, et al. Venous thromboembolism in the elderly: Efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants. *Thromb J*. 2014;12:21. doi:10.1186/1477-9560-12-21.
- Trujillo-Santos J, Beroiz P, Moustafa F, et al.; RIETE Investigators. Rivaroxaban or apixaban in fragile patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Res*. 2020;193:160-5. doi:10.1016/j.thromres.2020.06.035.
- Wehling M, Burkhardt H, Kuhn-Thiel AM, et al. VALFORTA — a randomized trial to validate the FORTA ("Fit FOR The Aged") classification. *Age Ageing*. 2016;45:262-7. doi:10.1093/ageing/afv200.