

ВОЗМОЖНОСТИ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТА В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Н.М. ВОРОБЬЕВА, д.м.н., **Е.П. ПАНЧЕНКО**, д.м.н., профессор
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

В данной статье обсуждаются возможности использования нового перорально-го антикоагулянта — дабигатрана этексилата — для лечения венозных тромбозных осложнений (ВТЭО). Представлены результаты 4 рандомизированных клинических исследований — RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY и RE-SONATE. В RE-COVER и RE-COVER II сравнили эффективность и безопасность дабигатрана и варфарина у больных с острым эпизодом ВТЭО, а в RE-MEDY и RE-SONATE оценили целесообразность продления терапии дабигатраном у больных ВТЭО, завершивших основной 3—6-месячный курс лечения антикоагулянтами. При этом в RE-MEDY дабигатран сравнили с варфарином, а в RE-SONATE — с плацебо. По итогам RE-COVER, RE-COVER II и RE-MEDY эффективность дабигатрана (150 мг 2 раза в день) в отношении предупреждения рецидивирующих и фатальных эпизодов ВТЭО не уступала таковой варфарина, а по влиянию на риск геморрагических осложнений дабигатран оказался более безопасным. В исследовании RE-SONATE по сравнению с плацебо дабигатран снижал риск рецидива ВТЭО на 92%, но увеличивал при этом риск больших или клинически значимых малых кровотечений в 2,9 раза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: венозные тромбозные осложнения, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочной артерии, дабигатран, варфарин, антикоагулянты

Венозные тромбозные осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), являются распространенной патологией с ежегодной частотой возникновения в общей популяции 1—2 случая на 1 тыс. человек [1—2]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении и профилактике данной патологии, заболеваемость ВТЭО не только не снижается, но и неуклонно возрастает. Так, например, в 2006 г. в США количество больных ВТЭО составляло 950 тыс. По прогнозам экспертов, к 2050 г. их число удвоится (главным образом в результате

экспансии и старения населения) и достигнет 1,82 млн человек [3].

Антикоагулянты считаются основными препаратами для лечения эпизода ВТЭО. По современным представлениям [4—5], стандартная терапия ВТЭО предусматривает короткий (5—7 дней) курс парентеральных антикоагулянтов с последующим пероральным приемом антагонистов витамина К на протяжении как минимум 3 мес. Наиболее изученным и широко применяемым антагонистом витамина К является варфарин, эффективность которого при ВТЭО убедительно доказана в многочисленных клинических исследованиях. Однако

длительная терапия варфарином сопряжена с рядом сложностей, таких как необходимость подбора индивидуальной дозы, потребность в постоянном (не реже 1 раза в месяц) лабораторном контроле над уровнем антикоагуляции, множественные пищевые и лекарственные взаимодействия, влияние генетических особенностей пациентов (носительство полиморфизмов генов CYP2C9 и VKORC1) на антикоагулянтный эффект и риск геморрагических осложнений [6]. Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов, не имеющих указанных недостатков, представляется весьма актуальной задачей.

Дабигатрана этексилат (в дальнейшем — дабигатран) — новый пероральный антикоагулянт, прямой ингибитор тромбина. Он является низкомолекулярным предшественником активной формы дабигатрана и не обладает фармакологической активностью. После приема внутрь быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте и путем гидролиза в печени и плазме крови превращается в дабигатран, который имеет период полужизни 12—17 ч и выводится из организма почками [7]. В отличие от варфарина, механизм действия которого заключается в снижении синтеза в печени четырех витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX и X), дабигатран воздействует на каскад коагуляции избирательно и блокирует только один фактор свертывания — фактор IIa (тромбин). Он ингибирует свободный и фибрин-связанный тромбин, а также вызванную тромбином агрегацию тромбоцитов. Поскольку в процессе каскада коагуляции тромбин превращает фибриноген в фибрин, то угнетение его активности препятствует образованию тромба. Помимо селективного механизма действия, дабигатран отличается от варфарина тем, что назначается в фиксированных дозах, не требует регулярного лабораторного кон-

троля, не взаимодействует с пищей, а его взаимодействие с лекарствами ограничено несколькими препаратами. Указанные особенности определяют преимущества дабигатрана над варфарином и упрощают его рутинное использование.

Дабигатран является хорошо изученным препаратом и на сегодняшний день обладает наибольшей доказательной базой среди новых пероральных антикоагулянтов. Ранее выполненные исследования продемонстрировали его эффективность и безопасность для профилактики ВТЭО после ортопедических операций и инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Так, исследование RE-MODEL [8—9] показало, что эффективность и безопасность дабигатрана, назначаемого для профилактики ВТЭО у больных после эндопротезирования тазобедренного или коленного суставов, сопоставимы с таковыми эноксапарина. В исследовании RE-LY [10] было установлено, что по сравнению с варфарином для профилактики инсульта при ФП дабигатран в дозе 110 мг дважды в день является более безопасным при сопоставимой эффективности, а в дозе 150 мг дважды в день — более эффективным при одинаковой безопасности.

В 2014 г. были опубликованы результаты выполненного в США наблюдательного когортного исследования Medicare [11], в котором участвовало почти 135 тыс. пациентов с ФП в возрасте старше 65 лет, имеющих право на получение бесплатной медицинской помощи в системе Medicare. Результаты Medicare свидетельствуют о том, что у пожилых больных с неклапанной ФП терапия дабигатраном (150 мг дважды в день у 85% больных из группы дабигатрана) более эффективна в отношении снижения риска ишемического инсульта, внутримозгового кровоизлияния и смерти, чем лечение варфарином, но при этом сопровождается увеличением риска большого желудочно-

кишечного кровотечения (стоит отметить, что в целом различий по частоте больших кровотечений между группами дабигатрана и варфарина не было). Полученные данные в полной мере совпадают с результатами исследования RE-LY, касающимися дабигатрана в дозе 150 мг дважды в день.

Возможности использования дабигатрана для лечения ВТЭО изучены достаточно полно; в настоящее время доказательная база включает 4 исследования. В 2009 г. опубликованы результаты первого из исследований — RE-COVER [12], целью которого являлось сравнение эффективности и безопасности 6-месячной терапии дабигатраном в фиксированной дозе 150 мг 2 раза в день с традиционным лечением варфарином.

Исследование RE-COVER было многоцентровым рандомизированным двойным слепым. В нем приняли участие пациенты из 228 медицинских центров в 29 странах. Включали больных старше 18 лет с острым, симптомным, объективно подтвержденным эпизодом ТГВ нижних конечностей (с проксимальной локализацией тромбов) и/или ТЭЛА и планируемой продолжительностью лечения антикоагулянтами в течение 6 мес. Диагноз ТГВ нижних конечностей подтверждали при помощи компрессионной ультрасонографии или флебографии. Для верификации диагноза ТЭЛА проводили вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, ангиопульмонографию или спиральную компьютерную томографию с контрастированием легочных артерий.

Критериями исключения являлись продолжительность симптомов ВТЭО более 14 дней; эпизод ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой или необходимостью проведения тромболитической терапии; наличие других показаний для терапии варфарином; недавний острый коронарный синдром (ОКС); высокий риск кровотечений; заболевания печени с повыше-

нием в крови уровня печеночных ферментов более чем в 2 раза от верхней границы нормы; клиренс креатинина менее 30 мл/мин; предполагаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев; наличие противопоказаний для назначения гепарина или рентгенконтрастного вещества; беременность или неадекватная контрацепция у женщин; необходимость длительной антитромботической терапии (допускалось применение ацетилсалициловой кислоты до 100 мг/сут).

Больных рандомизировали в группы варфарина и дабигатрана в соотношении 1:1. Все пациенты получили парентеральные антикоагулянты (нефракционированный гепарин внутривенно, низкомолекулярный гепарин или фондапаринукс подкожно), лечение которыми начинали до рандомизации. Прием варфарина начинали в день рандомизации. Дозы препарата подбирали таким образом, чтобы поддерживать значения международного нормализованного отношения (МНО) в пределах терапевтического диапазона (2,0—3,0). Терапию парентеральными антикоагулянтами прекращали при достижении уровня МНО 2,0 и более в течение двух дней подряд, но не ранее, чем через 5 дней от начала лечения. Дабигатран назначали в фиксированных дозах (150 мг 2 раза в день). Первую дозу дабигатрана пациенты получили за 2 ч до последней инъекции парентеральных антикоагулянтов или в момент прекращения внутривенной инфузии нефракционированного гепарина. Сразу после начала приема дабигатрана введение парентеральных антикоагулянтов прекращали. Продолжительность терапии дабигатраном или варфарином составляла 6 мес.

Первичной конечной точкой эффективности были рецидивы ВТЭО и связанная с ними смертность. Первичной конечной точкой безопасности считали геморрагические осложнения, среди которых выделяли большие и

клинически значимые малые кровотечения. Критерии больших и малых кровотечений соответствовали описанным ранее [13]. Также учитывали случаи возникновения ОКС.

С апреля 2006 г. по ноябрь 2008 г. в исследовании рандомизировали 2 564 пациента, 78,5% из них были жителями Европы или Северной Америки. По разным причинам исключили 7 больных из группы дабигатрана и 18 — из группы варфарина. В итоге в группу дабигатрана включили 1 274 пациента, а в группу варфарина — 1 265. Один пациент, рандомизированный в группу дабигатрана, по ошибке при-

нимал варфарин в течение всего исследования; при проведении анализа безопасности данного больного рассматривали в составе группы варфарина. Основные характеристики обследованных представлены в *таблице 1*.

Длительность лечения парентеральными антикоагулянтами в среднем составила 9 дней в обеих группах. В группе варфарина у каждого пациента в течение 6 месяцев было выполнено примерно 16 измерений МНО. Значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона в среднем 60% времени, варьируя от 53% в первый месяц лечения до 66% в послед-

ТАБЛИЦА 1. Основные характеристики пациентов в исследовании RE-COVER

Характеристики	Дабигатран n = 1273	Варфарин n = 1266	P
Возраст, годы (M ± SD)	55,0 ± 15,8	54,4 ± 16,2	0,42
Женский пол, n (%)	535 (42,0%)	520 (41,1%)	0,66
Этническая принадлежность, n (%):			0,14
Европеоиды	1212 (95,2%)	1195 (94,4%)	
Негроиды	36 (2,8%)	31 (2,4%)	
Монголоиды	25 (2,0%)	40 (3,2%)	
Масса тела, кг (M ± SD)	85,5 ± 19,2	84,2 ± 18,3	0,10
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	28,9 ± 5,7	28,4 ± 5,5	0,03
Клиренс креатинина, мл/мин (M ± SD)	105,8 ± 40,7	104,4 ± 39,9	0,40
Диагноз, n (%):			0,96
Изолированный ТГВ	880 (69,1%)	869 (68,6%)	
Изолированная ТЭЛА	270 (21,2%)	271 (21,4%)	
ТГВ + ТЭЛА	121 (9,5%)	124 (9,8%)	
Диагноз ВТЭО не подтвердился	2 (0,2%)	2 (0,2%)	
Злокачественные новообразования, n (%)	64 (5,0%)	57 (4,5%)	0,60
Повторный эпизод ВТЭО, n (%)	327 (25,7%)	322 (25,4%)	0,92
Парентеральные антикоагулянты:			
До рандомизации, дни*	3 (2—4)	3 (2—4)	
После рандомизации, дни*	6 (5—8)	6 (5—8)	
Нефракционированный гепарин, n (%)	144 (11,3%)	164 (13,0%)	
Низкомолекулярный гепарин, n (%)	1138 (89,4%)	1148 (90,7%)	
Фондапаринукс, n (%)	50 (3,9%)	36 (2,8%)	
ТГВ — тромбоз глубоких вен. ТЭЛА — тромбоз легочной артерии. ВТЭО — венозные тромбозические осложнения.			
* Данные представлены как медиана (интерквартильный размах).			

Прадакса® – для лечения ТГВ/ТЭЛА

Прадакса®
дабигатран этексилат

Преображая
антикоагулянтную терапию




- ➔ Снижение риска всех кровотечений*1
- ➔ Высокая эффективность в лечении ТГВ и ТЭЛА**1
- ➔ Одна дозировка (150 мг x 2) в стационаре и на выписку¹

Прадакса® – краткая инструкция по медицинскому применению²

Регистрационный номер: ПСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ПП-008092 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатран этексилат. Лекарственная форма: капсулы. Состав одной капсулы содержит 86,48 мг, 135,83 мг или 171,35 мг дабигатрана этексилата эквивалента, соответствующий 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и венозных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика системных исходов, вызванных этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ПТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ПТЭЛА) и смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрану этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КФГ менее 30 мл/мин); наличие или высокая вероятность кровотечения, геморрагического диатеза, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт; в течение 6 месяцев до начала терапии, существенный риск развития большого кровотечения или кровотечения или недавнее использование ЖПТ, наличие клинически образованной в высокой степени кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавние операции на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее интратеоретальное кровоизлияние, наличие или подозрение на кардинально расширенные вены плевры, врожденные артериовенозные дефекты, состояние

анемии или большое внутрисосудистое или внутритканевое состояние кровотечения; одновременное использование любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, гепкомбинированных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), криолидов гепарина (фундапаринус и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апикидан и др.), за исключением случаев периода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременно назначение этанерцепта для системного применения, циклоспорина, атракореама, такролимуса и дронедарона; нарушение функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие пролежневых язвочек сердца; возраст до 16 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания капсулы. Не следует вскрыть капсулу. Особое внимание при взятии капсулы из блистера вынуть капсулу из блистера, ополоснуть блистер; не выливайте капсулы через фольгу; удалите фольгу полностью, чтобы избежать вытекания капсулы. **Побочные эффекты.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ВТГ после ортопедических операций: для профилактики инсульта и системных тромбозов и/или пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызванных этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ПТГВ) и/или тромбозов

легочной артерии (ПТЭЛА) и смертельных исходов этих заболеваний. Частота (от 1/100 до 1/10 случаев): anemia, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, респираторные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожная геморрагическая сыпь, тромбоцитопение, кровотечения, гематома. **Лечение:** если побочных эффектов нет, обратитесь к инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** Риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и другие антикоагулянты, сопровождается с осторожностью при состоянии, характеризующемся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечения различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяется не должен, поскольку есть данные о возможном снижении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или фибриногенного времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АПТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий применение одного АПТВ в 2-3 раза выше границы нормы при приеме очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

 **Boehringer
Ingelheim**

000 «Берингер Ингельхайм», 125171 Москва Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3.
Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.com

* на основании исследований

** ПТГ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.

1. Schulman S et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. Circulation. 2014; 129(7): 764-72

2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®, ПП: 75 мг/110 мг – ПСР—007065/09; 150 мг – ПП-008092.

ний месяц. В целом значения МНО не достигали терапевтического диапазона 21% времени и превышали его 19% времени. Лечение антикоагулянтами было досрочно прекращено у 204 пациентов (16,0%) в группе дабигатрана и у 183 (14,5%) — в группе варфарина. Период наблюдения для оценки эффективности лечения оказался короче запланированных 6 мес. у 101 больного (7,9%) в группе дабигатрана и у 97 (7,7%) — в группе варфарина.

В сравнении с варфарином 6-месячная терапия дабигатраном оказалась не менее эффективна в отношении профилактики рецидивов ВТЭО. Частота рецидивов ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила 2,4% в группе дабигатрана и 2,1% в группе варфарина [относительный риск (ОР) 1,10; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,65—1,84].

Частота больших кровотечений в группе дабигатрана оказалась чуть ниже, чем в группе варфарина, и составила 1,6 и 1,9% соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ 0,45—1,48). Частота больших и клинически значимых малых кровотечений была 5,6% в группе дабигатрана и 8,8% в группе варфарина (ОР 0,63; 95% ДИ 0,47—0,84; $p = 0,002$). Различий по локализации кровотечений между группами не было, за исключением того, что в группе дабигатрана обнаружена тенденция к более высокой частоте желудочно-кишечных кровотечений. Частота любых кровотечений также оказалась ниже в группе дабигатрана — 16,1 против 21,9% (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59—0,85), поэтому в итоге 6-месячная терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска геморрагических осложнений на 29%.

Нужно отметить, что количество пациентов, прекративших антикоагулянтную терапию в связи с развитием побочных эффектов, было выше в группе дабигатрана — 9,0 против 6,8% (ОР 1,33; 95% ДИ 1,01—1,76; $p = 0,05$). В группе дабигатрана чаще возникали диспепсические

расстройства — 2,9% против 0,6% ($p < 0,001$).

Количество умерших, а также больных ОКС и с повышением уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза от верхней границы нормы было примерно одинаковым в обеих группах.

Таким образом, в исследовании RE-COVER у больных с острым эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА сравнили 6-месячную терапию дабигатраном (150 мг 2 раза в день) со стандартной терапией варфарином (МНО 2,0—3,0) после короткого курса парентеральных антикоагулянтов. При этом эффективность дабигатрана в отношении профилактики рецидивов ВТЭО была не хуже таковой варфарина, а риск кровотечений на фоне его приема оказался почти на треть ниже, чем в группе варфарина.

Поскольку исследователи расценили частоту рецидивов ВТЭО в RE-COVER как низкую, то для подтверждения полученных результатов на большем количестве пациентов и более подробного анализа подгрупп было принято решение о проведении исследования RE-COVER II [14], которое фактически являлось продолжением RE-COVER и имело аналогичный дизайн.

В исследовании RE-COVER II приняли участие 208 медицинских центров из 31 страны. Критерии включения и исключения в исследование были идентичны таковым в RE-COVER, за исключением того, что не включали пациентов с повышением уровня печеночных ферментов более чем в 3 раза от верхней границы нормы, а не в 2 раза, как это было в RE-COVER. Диагноз проксимального ТГВ и/или ТЭЛА был объективно подтвержден до рандомизации. Дополнительный диагностический поиск бессимптомных эпизодов ТГВ/ТЭЛА осуществляли в течение 72 часов после рандомизации.

Пациентов рандомизировали для приема дабигатрана (150 мг 2 раза в день) и индивидуально подобранных доз варфарина в соотношении 1:1. Длительность антикоагулянтной тера-

пии составила 6 месяцев. Контрольные исследования проводили через 7 дней после рандомизации и далее ежемесячно в течение 6 месяцев. Дополнительный визит происходил через 30 дней после завершения основного лечения.

В период с июня 2008 г. по октябрь 2010 г. в исследование рандомизировали 2 589 больных; 66% были жителями Европы или Северной Америки, 20% — стран Азии. Четырнадцать пациентов из группы дабигатрана и 7 — из группы варфарина не получали никаких исследуемых препаратов, поэтому в анализ эффективности включили 1 279 пациентов из

группы дабигатрана и 1289 — из группы варфарина. Анализ безопасности выполнили среди 1 280 больных из группы дабигатрана и 1 288 — из группы варфарина. Не было никаких существенных различий между группами по основным характеристикам, кроме большей пропорции лиц с повторными эпизодами ВТЭО в группе дабигатрана (табл. 2).

Медиана продолжительности лечения парентеральными антикоагулянтами составила 9 дней в обеих группах. В группе варфарина значения МНО находились в пределах терапевтического диапазона (МНО 2,0–3,0) в

ТАБЛИЦА 2. Основные характеристики пациентов в исследовании RE-COVER II

Характеристики	Дабигатран n = 1280	Варфарин n = 1288	P
Возраст, годы (M ± SD)	54,7 ± 16,2	55,1 ± 16,3	0,39
Женский пол, n (%)	499 (39%)	512 (39,8%)	0,69
Этническая принадлежность, n (%):			1,0
Европеоиды	993 (77,6%)	999 (77,6%)	
Негроиды	19 (1,5%)	19 (1,5%)	
Монголоиды	267 (20,9%)	270 (21,0%)	
Масса тела, кг (M ± SD)	83,2 ± 19,7	82,9 ± 19,6	0,69
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	28,4 ± 5,8	28,4 ± 5,8	0,89
Клиренс креатинина, мл/мин (M ± SD)	108,2 ± 43,7	107,1 ± 41,1	0,50
Диагноз, n (%):			0,85
Изолированный ТГВ	877 (68,5%)	873 (67,8%)	
Изолированная ТЭЛА	298 (23,3%)	297 (23,1%)	
ТГВ + ТЭЛА	104 (8,1%)	117 (9,1%)	
Диагноз ВТЭО не подтвердился	1 (0,1%)	1 (0,1%)	
Злокачественные новообразования, n (%)	50 (3,9%)	50 (3,9%)	0,98
Повторный эпизод ВТЭО, n (%)	247 (19,3%)	203 (15,8%)	0,02
Парентеральные антикоагулянты:			
Общая продолжительность лечения, дни (M ± SD)	9,4 ± 3,8	9,6 ± 4,1	
После рандомизации, дни (M ± SD)	6,8 ± 3,4	7,1 ± 3,7	
Нефракционированный гепарин, n (%)	198 (15,5%)	207 (16,1%)	
Низкомолекулярный гепарин, n (%)	1133 (88,5%)	1147 (89,1%)	
Фондапаринукс, n (%)	32 (2,5%)	21 (1,6%)	
ТГВ — тромбоз глубоких вен. ТЭЛА — тромбоз легочной артерии. ВТЭО — венозные тромбозэмболические осложнения			

среднем 57% времени, варьируя от 51% в первый месяц лечения до 62% в последний месяц. Показатели МНО не достигали терапевтического диапазона 24% времени и превышали его 19% времени.

Прием исследуемого препарата был прекращен преждевременно у 188 пациентов (14,7%) в группе дабигатрана и у 182 (14,1%) — в группе варфарина. Запланированный для анализа эффективности период наблюдения не был завершен у 125 пациентов (9,8%) в группе дабигатрана и у 116 (9,0%) — в группе варфарина.

Как и в RE-COVER, дабигатран оказался не хуже варфарина в отношении предупреждения рецидивирующих или фатальных эпизодов ВТЭО. Частота рецидивов ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила 2,3% в группе дабигатрана и 2,2% в группе варфарина (ОР 1,08; 95% ДИ 0,64—1,80; $p < 0,001$ для гипотезы о том, что дабигатран не хуже варфарина).

Большие кровотечения случились у 15 пациентов (1,2%) в группе дабигатрана и у 22 больных (1,7%) в группе варфарина (ОР 0,69; 95% ДИ 0,36—1,32). Риск большого или клинически значимого малого кровотечения оказался ниже у получавших дабигатран (ОР 0,62; 95% ДИ 0,45—0,84). Частота любых кровотечений также была ниже в группе дабигатрана — 15,6% против 22,1% в группе варфарина (ОР 0,67; 95% ДИ 0,56—0,81). Диспепсические расстройства оказались единственным побочным эффектом, который чаще наблюдали в группе дабигатрана (1,0%), чем в группе варфарина (0,2%). Частота ОКС в группе дабигатрана оказалась выше, чем у принимавших варфарин, хотя различия между группами не были статистически значимыми.

Результаты исследования RE-COVER II полностью совпали с данными RE-COVER и подтвердили гипотезу о том, что эффективность дабигатрана (150 мг 2 раза в день) в отноше-

нии профилактики рецидивов ВТЭО не уступает таковой варфарина. После суммирования результатов RE-COVER и RE-COVER II объединенный ОР рецидива ВТЭО для дабигатрана составил 1,09 (95% ДИ 0,76—1,57) (табл. 3). При этом дабигатран оказался безопаснее варфарина по влиянию на риск геморрагических осложнений: у принимавших дабигатран объединенный ОР большого или клинически значимого малого кровотечения был ниже на 38%, а риск любого кровотечения — на 30%. Также на фоне приема дабигатрана отмечена тенденция к уменьшению риска больших кровотечений.

Анализ подгрупп объединенных данных показал, что пол, этническая принадлежность, регион проживания, индекс массы тела, клиренс креатинина, эпизоды ВТЭО в анамнезе, одновременное с антикоагулянтами использование ингибиторов Р-гликопротеина, ацетилсалициловой кислоты или нестероидных противовоспалительных препаратов не влияли на эффективность антикоагулянтной терапии. Аналогично эти же показатели, а также геморрагические эпизоды в анамнезе не влияли на риск большого или любого кровотечения при использовании дабигатрана по сравнению с варфарином.

Также анализ подгрупп не выявил необходимости корректировать дозу дабигатрана в зависимости от демографических особенностей пациентов или характера сопутствующей терапии. Ранее лекарственные взаимодействия с дабигатраном были описаны только для ингибиторов Р-гликопротеина [15]. Хотя в обоих исследованиях RE-COVER всего 100 человек одновременно принимали дабигатран и ингибитор Р-гликопротеина, у них не было отмечено повышения риска кровотечений. Точно так же не обнаружили доказательств увеличения риска кровотечений при приеме дабигатрана у больных старше 75 лет, с клиренсом креатини-

ТАБЛИЦА 3. Исходы лечения ВТЭО (объединенный анализ исследований RE-COVER и RE-COVER II)

Исходы	Дабигатран n = 2553	Варфарин n = 2554	ОР (95% ДИ)
<i>Анализ эффективности</i>			
Первичная конечная точка (рецидив ВТЭО или связанная с ним смертность), n (%):			
В период исследования	60 (2,4%)	55 (2,2%)	1,09 (0,76—1,57)
В период исследования + 30 дней после	68 (2,7%)	62 (2,4%)	1,09 (0,77—1,54)
Симптомный ТГВ	40 (1,6%)	34 (1,3%)	
Симптомная нефатальная ТЭЛА	18 (0,7%)	18 (0,7%)	
Смерть вследствие ТЭЛА	2 (0,1%)	3 (0,1%)	
Смерть от любых причин	46 (1,8%)	46 (1,8%)	1,0 (0,67—1,51)
<i>Анализ безопасности</i>			
Большое кровотечение, n (%)	37 (1,4%)	51 (2,0%)	0,73 (0,48—1,11)
Внутричерепное кровотечение, n (%)	2 (0,1%)	5 (0,2%)	
Большое или клинически значимое малое кровотечение, n (%)	136 (5,3%)	217 (8,5%)	0,62 (0,50—0,76)
Любое кровотечение, n (%)	411 (16,1%)	567 (22,2%)	0,70 (0,61—0,79)
Острый коронарный синдром, n (%):			
Любой	9 (0,4%)	5 (0,2%)	
Инфаркт миокарда	8 (0,3%)	4 (0,2%)	
ТГВ — тромбоз глубоких вен. ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии. ВТЭО — венозные тромбоз эмболические осложнения. ОР — относительный риск. ДИ — доверительный интервал.			

на 30—49 мл/мин или геморрагическими эпизодами в анамнезе.

Эффективность дабигатрана для вторичной профилактики ВТЭО обусловлена тем, что он ингибирует как свободный, так и связанный с фибриновым сгустком тромбин, прерывая таким образом каскад коагуляции и препятствуя образованию и распространению тромба [16]. Кроме того, в отличие от варфарина, дабигатран действует значительно быстрее, его максимальный антикоагулянтный эффект достигается уже через 1 час после приема внутрь. Сравнивая эффективность двух препаратов, нужно отметить, что терапия варфарином в исследованиях RE-COVER и RE-COVER II была

достаточно адекватной, поскольку значения МНО находились в границах терапевтического диапазона в среднем 60% времени, что, по мнению исследователей, является вполне приемлемым показателем, характеризует качество достигнутой антикоагуляции как хорошее и соответствует результатам других исследований [17].

Первым из новых пероральных антикоагулянтов, изученных у больных ВТЭО, был прямой ингибитор тромбина ксимелагатран. Ранее выполненные исследования продемонстрировали эффективность ксимелагатрана в отношении профилактики рецидивов ВТЭО, сопоставимую с таковой варфарина, при оди-

наковой частоте больших кровотечений [18]. Однако при длительном применении ксимелатран оказался гепатотоксичным и по этой причине был запрещен к использованию и снят с производства [19]. Дабигатран, так же как и ксимелатран, является прямым ингибитором тромбина, однако он не обнаружил признаков гепатотоксичности при длительной терапии не только в исследованиях RE-COVER и RE-COVER II, но и в некоторых других [9–10, 20]. Диспепсические расстройства, которые наблюдали у ряда пациентов в группе дабигатрана, были единственными побочными эффектами, которые встречались чаще, чем в группе варфарина. Механизм возникновения диспепсических расстройств у пациентов, получающих дабигатран, в настоящее время не известен, однако ряд экспертов полагает, что причиной диспепсии может быть винная кислота, которая содержится в гранулах дабигатрана и вызывает снижение pH, необходимое для всасывания препарата.

К настоящему времени для лечения острого эпизода ВТЭО изучены возможности еще трех пероральных антикоагулянтов — ривароксабана в исследованиях EINSTEIN-DVT [21] и EINSTEIN-PE [22], апиксабана — в AMPLIFY [23] и эдоксабана — в Nokusai-VTE [24]. Во всех работах новые антикоагулянты сравнивали с варфарином. Как и в исследованиях с дабигатраном, эдоксабан также назначали после короткого курса парентеральных антикоагулянтов. В отличие от этого ривароксабан и апиксабан использовали в качестве монотерапии (без парентеральных антикоагулянтов), но в более высоких дозах в дебюте лечения. Так, ривароксабан назначали по 15 мг 2 раза в день в первые 3 недели лечения, далее по 20 мг 1 раз в день; апиксабан — по 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, далее по 5 мг 2 раза в день. Все 4 новых пероральных антикоагулянта оказались не хуже варфарина в отношении вторичной

профилактики ВТЭО и продемонстрировали примерно одинаковую эффективность.

В исследованиях RE-COVER, RE-COVER II и Nokusai-VTE было выявлено значительное сокращение риска комбинации большого и клинически значимого малого кровотечения (на 37, 38 и 19% соответственно), но не изолированно большого кровотечения. Значимое снижение риска большого кровотечения (на 51%) было отмечено на фоне терапии ривароксабаном у больных ТЭЛА в исследовании EINSTEIN-PE и риска большого (на 69%) и клинически значимого малого кровотечения (на 52%) при приеме апиксабана в AMPLIFY. Таким образом, все 4 антикоагулянта продемонстрировали приемлемую безопасность в отношении риска серьезных кровотечений.

Согласно рекомендациям [4–5], длительность приема антикоагулянтов после острого эпизода ВТЭО обычно составляет 3–6 мес. Целесообразность продления антикоагулянтной терапии сверх этого периода до сих пор не определена и является предметом дискуссий. Известно, что после прекращения антикоагулянтной терапии риск рецидива ВТЭО остается довольно высоким в течение многих лет [25–26]. Этот риск особенно высок среди больных с неспровоцированным эпизодом ВТЭО [26], частота рецидивов ВТЭО у которых достигает 20% в течение 2 лет после прекращения терапии варфарином [27–29]. Безусловно, продление лечения антикоагулянтами снижает риск рецидива ВТЭО, но ассоциируется с увеличением риска кровотечения, а также требует регулярного лабораторного контроля над терапией. Поэтому считается, что прием антикоагулянтов может быть продолжен в том случае, если ожидаемая польза от продления терапии преобладает над потенциальным риском кровотечения.

С целью изучения возможностей использования дабигатрана для продленной терапии ВТЭО были организованы 2 рандомизирован-

ных двойных слепых исследования — RE-MEDY (исследование с активным контролем, в котором дабигатран сравнили с варфарином) и RE-SONATE (плацебо-контролируемое исследование, в котором дабигатран сравнили с плацебо) [30].

В активно контролируемом исследовании RE-MEDY участвовали 265 медицинских центров из 33 стран, в плацебо-контролируемом RE-SONATE — 147 центров из 21 страны. В оба исследования включали пациентов старше 18 лет с объективно подтвержденным симптомным эпизодом проксимального ТГВ и/или ТЭЛА. Основное различие между выборками пациентов заключалось в том, что участники активно контролируемого исследования, по мнению проводивших отбор исследователей, имели более высокий риск рецидива ВТЭО. Продолжительность предшествующего лечения эпизода ВТЭО составила 3—12 месяцев в активно контролируемом исследовании и 6—18 месяцев в плацебо-контролируемом.

При включении в оба исследования предшествующую антикоагулянтную терапию прекращали, прием препарата исследования начинали при показателях МНО 2,3 или ниже. У пациентов, ранее участвовавших в RE-COVER и RE-COVER II, использовали специальные коагулометры с закодированными таким способом значениями МНО, чтобы ни пациенты, ни врачи не знали о предыдущем лечении.

В активно контролируемое исследование RE-MEDY пациентов рандомизировали в соотношении 1:1 для терапии дабигатраном (150 мг 2 раза в день) или варфарином в индивидуально подобранных дозах (целевые значения МНО 2,0—3,0). В течение 72 ч после рандомизации всем пациентам выполнили двустороннюю компрессионную ультрасонографию нижних конечностей.

В плацебо-контролируемое исследование RE-SONATE больных рандомизировали также в

соотношении 1:1 для получения дабигатрана (150 мг 2 раза в день) или плацебо. Лабораторного контроля над уровнем антикоагуляции в этом исследовании не было.

Исходы лечения оценивали через 15 и 30 дней после рандомизации, затем ежемесячно вплоть до 180-го дня. После этого в активно контролируемом исследовании пациентов оценивали каждые 90 дней до окончания срока лечения; МНО контролировали не реже 1 раза в 4 недели. В обоих исследованиях был предусмотрен дополнительный визит спустя 30 дней после окончания приема препарата исследования.

Первоначально в активно контролируемом исследовании была запланирована 18-месячная антикоагулянтная терапия. Но в связи с тем, что реальная частота неблагоприятных событий оказалась ниже прогнозируемой, дизайн исследования вскоре был модифицирован в сторону увеличения количества пациентов и продления запланированного периода лечения с 6 до 36 месяцев. Спустя 6 месяцев после рандомизации первого пациента протокол плацебо-контролируемого исследования также был скорректирован, продолжительность периода наблюдения после завершения приема дабигатрана/плацебо была увеличена до 12 месяцев для оценки долгосрочного риска рецидива ВТЭО.

В обоих исследованиях первичной конечной точкой эффективности были симптомные или объективно подтвержденные рецидивы ВТЭО или связанная с ВТЭО смертность (или необъяснимая смерть в плацебо-контролируемом исследовании). Первичная конечная точка безопасности включала большое и клинически значимое малое кровотечение.

В период с июля 2006 г. по июль 2010 г. в активно контролируемое исследование рандомизировали 2 866 больных, а с ноября 2007 г. по сентябрь 2010 г. 1 353 пациента были рандомизированы в плацебо-контролируемое ис-

следование. Основные характеристики и клинические особенности участников обоих испытаний представлены в *таблице 4*.

В активно контролируемом исследовании RE-MEDY у получавших варфарин значения МНО находились в границах терапевтического диапазона (2,0—3,0) 65,3% времени. Показатели МНО не достигали целевых значений 17,3% времени и превышали их 12,2% времени. Прием исследуемого препарата был прекращен преждевременно у 276 пациентов (19,3%) в группе дабигатрана и у 281 (19,7%) — в группе варфарина. В плацебо-контролируемом исследовании прием исследуемого препарата был прекращен преждевременно у 71 больного (10,4%) в группе дабигатрана и у 99 (15,0%) — в группе плацебо.

В активно контролируемом исследовании первичные конечные точки зарегистрировали у 26 пациентов (1,8%) в группе дабигатрана и у 18 больных (1,3%) в группе варфарина (ОР 1,44; 95% ДИ 0,78—2,64; $p = 0,01$ для гипотезы о том, что дабигатран не хуже варфарина).

Большие кровотечения возникли у 13 пациентов (0,9%) в группе дабигатрана и у 25 больных (1,8%) в группе варфарина (ОР 0,52; 95% ДИ 0,27—1,02; $p = 0,06$). Большое или клинически значимое малое кровотечение произошло у 80 пациентов (5,6%) в группе дабигатрана и у 145 больных (10,2%) в группе варфарина (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41—0,71; $p < 0,001$).

Частота ОКС оказалась 0,9% в группе дабигатрана и 0,2% — в группе варфарина ($p = 0,02$). В группе дабигатрана у 10 пациентов развился инфаркт миокарда, у 3 — нестабильная стенокардия. В группе варфарина у 1 больного возник инфаркт миокарда, у 2 — нестабильная стенокардия. В каждой группе у одного пациента ОКС развился в течение 3 дней после завершения антикоагулянтной терапии.

В плацебо-контролируемом исследовании RE-SONATE первичные конечные точки зафик-

сировали у 3 пациентов (0,4%) в группе дабигатрана и у 37 (5,6%) — в группе плацебо (ОР 0,08; 95% ДИ 0,02—0,25; $p < 0,001$). У одного пациента в каждой группе возник ОКС.

У двух пациентов из группы дабигатрана возникли большие кровотечения; оба эпизода представлены желудочно-кишечным кровотечением, потребовавшим переливания как минимум двух единиц крови, но без снижения содержания гемоглобина на 20 г/л или более. Большое или клинически значимое малое кровотечение случилось у 36 пациентов (5,3%) в группе дабигатрана и у 12 (1,8%) — в группе плацебо (ОР 2,92; 95% ДИ 1,52—5,60; $p = 0,001$). Ректальные кровотечения возникли у 19 больных (2,8%) в группе дабигатрана и у 5 (0,8%) — в группе плацебо, тогда как частота кровотечений других локализаций была практически одинаковой в обеих группах.

Итак, возможности использования дабигатрана для продленного лечения ВТЭО оценили в двух рандомизированных клинических исследованиях — RE-MEDY и RE-SONATE. В активно контролируемом исследовании RE-MEDY эффективность дабигатрана в отношении вторичной профилактики ВТЭО была не ниже, чем у варфарина, при этом терапия дабигатраном оказалась более безопасной и ассоциировалась с уменьшением риска комбинации большого и клинически значимого малого кровотечения на 46% и любого кровотечения на 29%. Также выявлена тенденция к снижению риска большого кровотечения на фоне приема дабигатрана. В плацебо-контролируемом исследовании RE-SONATE терапия дабигатраном значительно (на 92%) снижала риск рецидива ВТЭО по сравнению с плацебо, но была сопряжена с почти 3-кратным увеличением риска большого или клинически значимого малого кровотечения.

Возможности других пероральных антикоагулянтов для продленного лечения ВТЭО были

ТАБЛИЦА 4. Основные характеристики пациентов в исследованиях RE-MEDY и RE-SONATE

Характеристики	Активный контроль (RE-MEDY)		Плацебо-контроль (RE-SONATE)	
	Дабигатран n = 1430	Варфарин n = 1426	Дабигатран n = 681	Плацебо n = 662
Возраст, годы (M ± SD)	55,4 ± 15,0	53,9 ± 15,3	56,1 ± 15,5	55,5 ± 15,1
Женский пол, n (%)	559 (39,1%)	555 (38,9%)	300 (44,1%)	298 (45,0%)
Этническая принадлежность, n (%):				
Европеоиды	29 (2,0%)	28 (2,0%)	9 (1,3%)	14 (2,1%)
Негроиды	113 (7,9%)	114 (8,0%)	58 (8,5%)	60 (9,1%)
Монголоиды	0		4 (0,6%)	3 (0,5%)
Американские индейцы				
Масса тела, кг (M ± SD)	86,1 ± 19,3	86,0 ± 18,9	83,7 ± 18,0	84,0 ± 18,6
Клиренс креатинина, мл/мин (M ± SD)	104,2 ± 38,6	106,6 ± 37,9	99,6 ± 35,8	101,2 ± 37,1
Диагноз, n (%):				
Изолированный ТГВ	938 (65,6%)	922 (64,7%)	431 (63,3%)	441 (66,6%)
Изолированная ТЭЛА	324 (22,7%)	335 (23,5%)	183 (26,9%)	178 (26,9%)
ТГВ + ТЭЛА	167 (11,7%)	168 (11,8%)	47 (6,9%)	35 (5,3%)
Диагноз ВТЭО не подтвердился	1 (0,1%)	1 (0,1%)	20 (2,9%)	8 (1,2%)
Известная тромбофилия, n (%)	262 (18,3%)	263 (18,4%)	87 (12,8%)	68 (10,3%)
Сахарный диабет, n (%)	150 (10,5%)	108 (7,6%)	57 (8,4%)	50 (7,6%)
Длительность антикоагулянтной терапии до рандомизации, дни (M ± SD)	198 ± 157	200 ± 117	293 ± 107	299 ± 110
Участники RE-COVER, n (%):				
Группа дабигатрана	236 (16,5%)	254 (17,8%)	7 (1,0%)	8 (1,2%)
Группа варфарина	283 (19,8%)	243 (17,0%)	8 (1,2%)	4 (0,6%)
Участники RE-COVER II, n (%)	70 (4,9%)	55 (3,9%)	–	–

ТГВ — тромбоз глубоких вен. ТЭЛА — тромбоз легочной артерии. ВТЭО — венозные тромбозы и тромбоэмболии.

оценены в исследованиях EINSTEIN-EXT [21] и AMPLIFY-EXT [31]. В EINSTEIN-EXT терапию ривароксабаном (20 мг 1 раз в день в течение 6 или 12 месяцев) сравнили с плацебо, а в AMPLIFY-EXT сравнили два режима дозирования аликсабана (5 мг или 2,5 мг 2 раза в день в течение 12 месяцев) между собой и с плацебо. И ривароксабан, и обе дозы аликсабана (2,5 мг и 5 мг) продемонстрировали одинаковую эффективность в отношении вторичной профилактики ВТЭО, не уступающую таковой дабигатрана, и снижали риск рецидивирующих и фатальных эпизодов ВТЭО на 82, 81 и 80% со-

ответственно. Тем не менее на фоне приема дабигатрана в RE-SONATE снижение риска рецидива ВТЭО было максимальным среди изученных антикоагулянтов и составило 92%.

До сих пор в исследованиях, посвященных продленному лечению ВТЭО, новые антикоагулянты сравнивали только с плацебо, но не с варфарином, поэтому на сегодняшний день RE-MEDY — это первое и пока единственное исследование, в котором новый пероральный антикоагулянт сравнили с варфарином. При этом дабигатран не уступал варфарину по эффективности, но превосходил его по безопас-

ности. Терапия дабигатраном ассоциировалась со снижением риска большого или клинически значимого малого кровотечения на 46%.

Таким образом, в рассмотренных нами исследованиях убедительно доказаны эффективность и безопасность дабигатрана как для лечения острого эпизода ВТЭО, так и для продолженной (долгосрочной) терапии ВТЭО. Дабигатран является разумной альтернативой и варфарину, и новым пероральным антикоагулянтам. Не уступая варфарину по эффективно-

сти в отношении предупреждения рецидивирующих и фатальных эпизодов ВТЭО, дабигатран существенно превосходит его по безопасности. Кроме того, назначение в фиксированных дозах и отсутствие необходимости контролировать МНО или другие коагулологические показатели упрощают рутинное использование препарата и способствуют повышению приверженности лечению со стороны пациентов.



ИСТОЧНИКИ

- Oger E. Incidence of venous thromboembolism: a community-based study in Western France. *Thromb Haemost*, 2000. 83: 657–660.
- 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: 722–727.
- Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol*, 2011. 86: 217–220.
- 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.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений. *Флебология*, 2010. 4 (1): 4–37.
- Ansell J, Hirsh J, Hylek E et al. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008. 133 (Suppl): 160S–198S.
- Baetz BE, Spinler SA. Dabigatran etexilate: an oral direct thrombin inhibitor for prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases. *Pharmacotherapy*, 2008. 28: 1354–1373.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate vs. subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*, 2007. 5: 2178–2185.
- Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2007. 370: 949–956.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009. 361: 1139–1151.
- Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Patients Treated with Dabigatran or Warfarin for Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, published online October 30, 2014. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009. 361: 2342–2352.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*, 2005. 3: 692–694.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation*, 2014. 129: 764–772.
- Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *Int J Clin Pract*, 2010. 64: 956–967.
- Gross PL, Weitz JI. New antithrombotic drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 2009. 86: 139–146.
- Rose AJ, Ozonoff A, Henault LE, Hylek EM. Warfarin for atrial fibrillation in community-based practice. *J Thromb Haemost*, 2008. 6: 1647–1654.
- Fiessinger JN, Huisman MV, Davidson BL et al. Ximelagatran vs low-molecular-weight heparin and

- warfarin for the treatment of deep vein thrombosis: a randomized trial. *JAMA*, 2005. 293: 681–689.
19. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Engl J Med*, 2003. 349: 1713–1721.
 20. Ezekowitz MD, Reilly PA, Nehmiz G et al. Dabigatran with or without concomitant aspirin compared with warfarin alone in patients with nonvalvular atrial fibrillation (PETRO Study). *Am J Cardiol*, 2007. 100: 1419–1426.
 21. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010. 363: 2499–2510.
 22. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*, 2012. 366: 1287–1297.
 23. 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.
 24. Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 369: 1406–1415.
 25. Schafer AI. Venous thrombosis as a chronic disease. *N Engl J Med*, 1999. 340: 955–956.
 26. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 1996. 125: 1–7.
 27. 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: 165–169.
 28. 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.
 29. Kearon C, Gent M, Hirsh J et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 1999. 340: 901–907.
 30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trails Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013. 368: 709–718.
 31. 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.