

Вторичная профилактика венозных тромбоемболических осложнений в реальной клинической практике по данным анкетирования врачей

Лобастов К.В.¹, Навасардян А.Р.^{2*}, Счастливцев И.В.¹

¹ Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

² АО «Байер», Москва, Россия

Цель. Оценить длительность применения антикоагулянтов для лечения венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) у различной категории пациентов в условиях реальной клинической практики путем опроса практикующих специалистов, а также соответствие этой длительности актуальным клиническим рекомендациям.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели были изучены данные, полученные при электронном анкетировании практикующих врачей-хирургов в рамках коммерческого исследования по оценке бренда (Brand Adoption Monitoring), которое проводилось аналитическим агентством «Validata» по заказу и при финансовой поддержке АО «Байер». Для прохождения электронного анкетирования приглашались стационарные и амбулаторные сосудистые хирурги, а также амбулаторные хирурги общей практики. Количество опрошенных специалистов за одну волну составило 100 человек: 50 стационарных сосудистых хирургов и 50 амбулаторных специалистов, среди которых доля сосудистых хирургов (флебологов, ангиологов) составила около 20%. В исследовании участвовало более 20 городов России с населением не менее 200000 человек из всех федеральных округов, кроме Северного Кавказа и Республики Крым. Критериями отбора участников анкетирования являются: стаж работы по специальности ≥ 3 лет, стаж работы на текущем месте ≥ 6 мес, наблюдение ≥ 5 пациентов с ВТЭО в течение последнего месяца.

Результаты. Всего было проанкетировано 104 врача, за период с 11 декабря 2019 г. по 20 января 2020 г., из них 50 стационарных сосудистых хирургов и 54 амбулаторных. По данным сосудистых хирургов городских стационаров 75% (6 [5;10]) пациентов были госпитализированы с первичным эпизодом ВТЭО и 25% (2 [1;4]) – с повторным тромботическим событием за месяц. У амбулаторного хирурга 27,5% (3 [2;5]) пациентов были пролечены амбулаторно без госпитализации в стационар, 34,7% (3 [2;5]) пришли на прием сразу после выписки из стационара и 38,8% (2 [1;4]) пришли по поводу ранее перенесенного ВТЭО. Чаще хирурги наблюдали эпизоды клинически неспровоцированных ВТЭО (27,3%), далее – тромботические события, спровоцированные большим транзиторным (12,2%), малым транзиторным (13,3%) и малым персистирующим факторами (12,6%) и онко-ассоциированным тромбозом (13,5%). Большинство хирургов предпочло назначить антикоагулянтную терапию (АКТ) более 3 мес. Около половины специалистов назначили терапию на длительный период – на год и более при онко-ассоциированных тромбозах и ВТЭО рецидивирующего течения. При лечении первого эпизода клинически неспровоцированного ВТЭО около половины респондентов предпочла проведение АКТ сроком от 3 до 6 мес. Около 60% специалистов назначили терапию сроком от 3 до 6 мес пациентам с малым временным или постоянным фактором риска и пациентам с ВТЭО на фоне большого временного фактора риска.

Заключение. Соответствие длительности антикоагулянтной терапии в условиях реальной клинической практики международным клиническим рекомендациям варьирует в пределах 4-50% и в среднем не превышает 30%. Это несоответствие было как в ситуациях, когда длительность терапии была ниже рекомендованной, так и наоборот, когда в ней не было никакой необходимости.

Ключевые слова: вторичная профилактика, венозные тромбоемболические осложнения, антикоагулянтная терапия.

Для цитирования: Лобастов К.В., Навасардян А.Р., Счастливцев И.В. Вторичная профилактика венозных тромбоемболических осложнений в реальной клинической практике по данным анкетирования врачей. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(3):376-385. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-01.

Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Real Clinical Practice Based on Health Care Professional Survey

Lobastov K.V.¹, Navasardyan A.R.^{2*}, Schastlivtsev I.V.¹

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Bayer JSC, Moscow, Russia

Aim. To assess the duration of the anticoagulant treatment of venous thromboembolism (VTE) in various categories of patients in real clinical practice through survey of practitioners, as well as correspondence of the duration with current clinical guidelines.

Material and methods. Data obtained from electronic survey of practicing surgeons as part of a commercial brand assessment (Brand Adoption Monitor) was studied. Survey was carried out by the "Validata" analytical agency at the request and with the financial support of Bayer. Inpatient and outpatient vascular surgeons, as well as general outpatient surgeons were invited to complete the electronic questionnaire. The number of interviewed specialists was 100: 50 inpatient vascular surgeons and 50 outpatient specialists, among whom the share of vascular surgeons (phlebologists, angiologists) was about 20%. The study was completed in 20 cities of Russia with a population of at least 200,000 people from all federal districts except the North Caucasus and the Republic of Crimea. The selection criteria for participants were: work experience in the specialty ≥ 3 years, work experience at the current organization ≥ 6 months, ≥ 5 patients with VTE during in the last month.

Results. In total, 104 doctors were surveyed during the period from December 11, 2019 to January 20, 2020, of which 50 were inpatient vascular surgeons and 54 were from outpatient setting. According to the survey of vascular surgeons in hospitals, 75% (6 [5;10]) of patients were hospitalized with a primary episode of VTE and 25% (2 [1;4]) with a recurrent thrombotic event. In an outpatient surgeon, 27.5% (3 [2;5]) of patients were treated in an outpatient setting without hospitalization, 34.7% (3 [2;5]) came to an appointment immediately after discharge from the hospital and 38.8% (2 [1;4]) were a repeat visit regarding a previous VTE. Most often, surgeons observed episodes of clinically unprovoked VTE in 27.3% of cases, thrombotic events provoked by major transient risk factors were 12.2%, event provoked by small transient risk factors were 13.3% and events provoked by small persistent risk factors were 12.6%, while cancer-associated thrombosis represented 13.5%. Most surgeons chose to prescribe

anticoagulant therapy beyond 3 months. About half of the specialists prescribed therapy for a year or longer for cancer-associated thrombosis and recurrent VTE. When treating the first episode of clinically unprovoked VTE, about half of the respondents chose anticoagulation for a period of 3 to 6 months. About 60% of specialists prescribed anticoagulant therapy for a period of 3 to 6 months to patients with minor transient or persistent risk factors and patients with VTE provoked by major transient risk factor (trauma or surgery).

Conclusion. Correspondence of the duration of anticoagulant therapy in real clinical practice with the international clinical guidelines varies within 4-50% range and, on average, does not exceed 30%. This discrepancy was both in situations when the duration of therapy was lower than recommended, but also in situations when treatment extension would not have been recommended.

Key words: secondary prevention, venous thromboembolism, anticoagulant therapy.

For citation: Lobastov K.V., Navasardyan A.R., Schastlivtsev I.V. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Real Clinical Practice Based on Health Care Professional Survey. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):376-385. DOI:10.20996/1819-6446-2021-06-01.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): bk_nar@mail.ru

Received/Поступила: 12.03.2021

Accepted/Принята в печать: 24.03.2021

Введение

Медицинское и социальное значение венозных тромбозов (ВТЭО) сложно переоценить [1]. Тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) занимает третье место в структуре летальности от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта и инсульта с расчетной величиной ежегодных смертей на уровне 9,4-32,3 случаев против 105,5 и 42,3 случаев на 100000 населения соответственно [2]. После временного снижения смертности от ТЭЛА с 14,2 случаев в 1999 г. до 13,5 случаев на 100000 населения в 2013 г. последнее десятилетие ознаменовалось повторным увеличением летальности до 14,4 случаев на 100000 населения к 2018 г. [3]. Аналогичная тенденция наблюдается и в отношении частоты госпитализации по поводу ВТЭО, которая возросла от 93 случаев в 2003 г. до 99 случаев на 100000 населения в 2013 г., преимущественно за счет легочной эмболии [4]. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей не представляет непосредственной угрозы жизни, но ассоциируется с формированием посттромботической болезни, которая через 5-10 лет регистрируется примерно у трети пациентов и отрицательно влияет на качество жизни [5]. Кумулятивная частота повторных тромботических событий, увеличивающих риск летального исхода и формирования посттромботической болезни, достигает 25-45% через 5-10 лет наблюдения [5-8]. Таким образом, рецидивирующие ВТЭО наряду с увеличенным риском поражения артериального русла и повышенной вероятностью наличия фонового злокачественного новообразования определяют снижение общей продолжительности жизни после перенесенного тромбоза [9-15]. Летальный исход в течение 8 лет достигает 35% и 65% больных, перенесших ТГВ и ТЭЛА соответственно, что значительно превышает аналогичный скорректированный по возрасту и полу показатель в общей популяции [9].

Антикоагулянтная терапия является основным методом лечения и вторичной профилактики ВТЭО. Ее режим и длительность регламентируется современными клиническими рекомендациями, изданными от имени Ассоциации флебологов России (2015 г.) [16], Американской коллегии торакальных врачей (2016 г.) [17], Европейского общества кардиологов (2020 г.) [18], Американского общества клинических онкологов (2020 г.) [19]. Названные документы единогласно утверждают, что минимальный срок использования антикоагулянтов составляет 3 мес для любого ВТЭО и 6 мес – для онко-ассоциированного ВТЭО. При этом в случае положительного индивидуального баланса пользы и риска возможно продление терапии на неопределенно долгий период. Основным фактором, определяющим вероятность рецидива ВТЭО после отмены антикоагулянтов, является наличие клинической провокации первичного эпизода. На сегодняшний день принято выделять следующие категории венозных тромбозов: спровоцированные большим транзиторным фактором (большая хирургическая операция, травма с иммобилизацией, острое терапевтическое заболевание с постельным режимом >3 сут), спровоцированные малым транзиторным фактором (беременность, роды, прием гормональных контрацептивов, травма без иммобилизации, длительный авиаперелет, малое хирургическое вмешательство, острое терапевтическое заболевание без постельного режима), спровоцированные малым персистирующим фактором (воспалительное заболевание толстой кишки, аутоиммунное заболевание, парезы и параличи нижних конечностей, хроническая сердечная недостаточность, почечная недостаточность, ожирение и др.), спровоцированные большим персистирующим фактором (злокачественное новообразование, антифосфолипидный синдром). Отдельно рассматриваются повторные эпизоды ВТЭО, не связанные с воздействием

больших транзиторных факторов. Между тем в условиях реальной клинической практики длительность использования антикоагулянтов может отличаться от рекомендованной и варьировать в широких пределах [20], оптимальным способом получения подобных сведений является анализ данных, полученных из текущих регистров [21]. Другим важным источником информации могут служить опросы практикующих специалистов [22].

Целью данного исследования явилась оценка длительности применения антикоагулянтов для лечения венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений у различной категории пациентов в условиях реальной клинической практики, и соответствие этой длительности актуальным международным клиническим рекомендациям.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели были использованы данные, полученные при электронном анкетировании практикующих врачей-хирургов в рамках коммерческого исследования по оценке бренда (Brand Adoption Monitoring), которое проводилось аналитическим агентством «Validata» по заказу и при финансовой поддержке АО «Байер». Вся информация, полученная в рамках исследования, принадлежит компании АО «Байер». Исследование является волновым, т.е. проводится с определенной периодичностью с 2014 г., посвящено мониторингу бренда препарата «Ксарелто» (ривароксабан), назначаемого по показаниям лечения и вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА.

Для прохождения электронного анкетирования приглашаются стационарные и амбулаторные сосудистые хирурги, а также амбулаторные хирурги общей практики. Количество опрошенных специалистов за одну волну составляет 100 человек: 50 стационарных сосудистых хирургов и 50 амбулаторных специалистов, среди которых доля сосудистых хирургов (флебологов, ангиологов) должна составлять около 20%. Из каждого лечебно-профилактического учреждения опрашивается не более одного врача. В исследовании участвует более 20 городов России с населением не менее 200000 человек из всех федеральных округов, кроме Северного Кавказа и Республики Крым.

Критериями отбора участников анкетирования являются: стаж работы по специальности ≥ 3 лет, стаж работы на текущем месте ≥ 6 мес, наблюдение ≥ 5 пациентов с ВТЭО в течение последнего месяца.

Данные собираются методом личного интервьюирования врача сотрудником аналитического агентства по вопросам формализованной анкеты, внесенным в специальное приложение «Simple Forms» (<http://www.simpleforms.ru/>) на планшете под управлением операционной системы «Android» (перечень

вопросов представлен в Приложении 1 онлайн). Длительность одного интервью составляет в среднем 30-35 мин. Анкетирование проводится в свободное от работы время и оплачивается респонденту. Дополнительной информации, кроме той, что была приведена в анкете, врачам не предоставлялась.

Статистический анализ. Пакет обезличенных результатов анкетирования был предоставлен авторам в виде таблиц формата Microsoft Office Excel. Статистическая обработка данных произведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics версии 26. Проверка распределения произведена с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Абсолютные величины представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25%; 75%]. Для сравнения абсолютных величин использован тест Манна-Уитни, для сравнения относительных – точный тест Фишера. Статистически значимым принято значение $p < 0,05$.

Результаты

Для анализа были использованы данные восьмой волны электронного анкетирования 104 врачей, собранные в период с 11 декабря 2019 г. по 20 января 2020 г. Выборку составили 50 стационарных сосудистых хирургов и 54 амбулаторных специалиста, из которых 12 являлись сосудистыми хирургами, флебологами или ангиологами и 42 – хирургами общей практики. За предшествующий анкетированию месяц работы респонденты наблюдали от 5 до 100 (10 [6;12]) пациентов с ВТЭО (общее число больных – 1236). При этом в стационарных условиях наблюдались от 5 до 40 (10 [6;13]) больных (общее число – 568), а в амбулаторных учреждениях – от 5 до 100 (10 [6;12]) пациентов (общее число – 668).

По данным сосудистых хирургов городских стационаров, 6 [5;10] пациентов были госпитализированы с первичным эпизодом ВТЭО и 2 [1;4] больных находились на лечении с повторным тромботическим событием. Таким образом, доля пациентов с первичным и повторным эпизодом ВТЭО составила 75% и 25% соответственно. Амбулаторные хирурги сообщили, что 2 [1;4] пациента были пролечены по поводу подтвержденного эпизода ВТЭО в амбулаторных условиях без предварительной госпитализации в стационар, что составило 27,5% от всех наблюдаемых за последний месяц больных. На прием к амбулаторному хирургу сразу после выписки из стационара пришло 3 [2;5] пациента, что соответствовало 34,7%. Амбулаторные учреждения по поводу ранее перенесенного ВТЭО посетили 2 [1;4] человека, что составило 36,8% от их общего числа. Оставшийся 1% пациентов с ВТЭО (0-3 пациента на каждого респондента) посещали амбулаторного хирурга по другим причинам, характер которых не был отражен в предоставленных данных.

Table 1. Etiological characteristics of venous thromboembolic complications observed by the surveyed surgeons
Таблица 1. Этиологическая характеристика ВТЭО, наблюдаемых опрошенными хирургами

Характеристика ВТЭО	Всего		Стационарные хирурги		Амбулаторные хирурги		p
	n	%	n	%	n	%	
Онко-ассоциированное ВТЭО	1 (0-2)	13,5	2 (0-3)	17,6	0 (0-1)	10,0	<0,001
Повторный эпизод ВТЭО после завершения терапии антикоагулянтами	1 (0-2)	9,3	1 (0-2)	10,2	0 (0-2)	8,5	0,178
Повторный эпизод ВТЭО на фоне терапии антикоагулянтами	0 (0-1)	11,7	0 (0-1)	4,9	0 (0-2)	17,5	0,076
Первичный эпизод клинически неспровоцированного ВТЭО	2 (1-5)	27,3	2 (1-5)	28,7	2 (1-5)	26,2	0,565
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором	1 (0-2)	13,3	2 (1-3)	16,2	1 (0-2)	10,8	0,061
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым персистирующим фактором	1 (0-2)	12,6	0 (0-2)	13,0	1 (0-2)	12,3	0,504
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного большим транзиторным фактором	1 (0-2)	12,2	0 (0-2)	9,3	1 (0-2)	14,7	0,200

Абсолютные величины представляют собой медиану (с интерквартильным размахом) количества пациентов с ВТЭО, наблюдаемых респондентами в течение предыдущего месяца, рассчитанные на основании индивидуальных ответов; проценты рассчитаны по отношению к общему числу наблюдаемых всеми респондентами пациентов (всего – 1236, стационарные хирурги – 568, амбулаторные хирурги – 668); p вычислено для различий между стационарными и амбулаторными хирургами с помощью теста Манна-Уитни на основании медианы индивидуальных ответов ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболии

Этиологическая структура наблюдаемых венозных тромбозов представлена в табл. 1. Чаще всего хирурги наблюдали эпизоды клинически неспровоцированных ВТЭО (27,3%), примерно с одинаковой частотой встречались тромботические события, спровоцированные большим транзиторным, малым транзиторным и малым персистирующим факторами: 12,2%, 13,3% и 12,6% соответственно. Также часто наблюдались тромботические события, ассоциированные с активным онкологическим заболеванием (13,5%). Реже хирурги сообщали о выявлении повторных эпизодов ВТЭО, возникших на фоне проведения (11,7%) или после завершения (9,3%) терапии антикоагулянтами. Статистически значимые различия по этиологической структуре тромботических событий в условиях стационарных и амбулаторных учреждений обнаруживались лишь по частоте встречаемости онко-ассоциированных тромбозов, которые чаще наблюдали стационарные хирурги (17,6% против 10,0%). Тенденцию в отношении повторного эпизода ВТЭО, возникшего на фоне терапии антикоагулянтами, чаще наблюдали амбулаторные хирурги (17,5% против 4,9%). Противоположная тенденция была выявлена в отношении ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором, который чаще наблюдали хирурги стационаров (16,2% против 9,8%).

На вопрос о длительности антикоагулянтной терапии при ВТЭО различной этиологии отвечали только те хирурги, которые наблюдали соответствующие категории пациентов в течение последнего месяца. Результаты представлены в табл. 2 и на рис. 1. В большинстве случаев специалисты отдавали предпочтение продленному режиму использования антикоагулянтов. При онко-ассоциированном тромбозе 89% хирургов предпочли длительность лечения более 3 мес, а 50%

респондентов поддержали прием антикоагулянта до 1 года и более. При этом стационарные хирурги были более склонными к продлению лечения сверх 12 мес (49% против 20%, $p=0,08$). При повторном эпизоде ВТЭО, возникшем после завершения антикоагулянтной терапии, только половина респондентов, как среди стационарных (48%), так и амбулаторных (50%) хирургов, поддержали продленное лечение свыше одного года. При рецидиве ВТЭО, возникшем на фоне терапии антикоагулянтами, доля специалистов, склоняющихся к продленному лечению, оказалась еще ниже (37%), в особенности, среди амбулаторных хирургов (33% против 43%, $p=0,729$). Стоит отметить, что только 38 из 104 (37%) опрошенных специалистов сталкивались с подобной категорией венозных тромбозов и вопрос о качестве антикоагулянтной терапии (режим дозирования, достижение целевых показателей МНО, комплаентность и пр.) у этих пациентов не входил в задачи проведенного анкетирования. При лечении первого эпизода клинически неспровоцированного ВТЭО половина респондентов предпочла проведение антикоагулянтной терапии ограниченной длительности (3-6 мес.). Продленную терапию до 1 года и более поддержали только 28% стационарных и 12% амбулаторных хирургов ($p=0,101$). Лечение первого эпизода ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором, более 60% специалистов предложило завершить через 3-6 мес. Что касается тромботического события, возникшего на фоне малого персистирующего фактора, то 85% респондентов высказались за продление терапии сверх 3 мес с относительно равномерным распределением приверженцев лечения на протяжении 6, 12 мес и более. При лечении ВТЭО, спровоцированного большим транзиторным фактором риска, большинство специалистов (61%) высказались за те-

Table 2. Duration of prescription of anticoagulants by the surveyed surgeons, depending on the etiological characteristics of venous thromboembolic complications

Таблица 2. Длительность назначения антикоагулянтов опрошенными хирургами в зависимости от этиологической характеристики ВТЭО

Характеристика ВТЭО	Все хирурги				Стационарные хирурги				Амбулаторные хирурги			
	До 3-х мес.	3-6 мес.	7-12 мес.	Более 12 мес.	До 3-х мес.	3-6 мес.	7-12 мес.	Более 12 мес.	До 3-х мес.	3-6 мес.	7-12 мес.	Более 12 мес.
Онко-ассоциированное ВТЭО	6/54 (11)	21/54 (39)	6/54 (11)	21/54 (39)	4/35 (11)	10/35 (29)	4/35 (11)	17/35 (49)	2/19 (11)	11/19 (58)	2/19 (11)	4/19 (20)
Повторный эпизод ВТЭО после завершения терапии антикоагулянтами	5/55 (9)	13/55 (24)	10/55 (18)	27/55 (49)	4/31 (13)	7/31 (23)	5/31 (16)	15/31 (48)	1/24 (4)	6/24 (25)	5/24 (21)	12/24 (50)
Повторный эпизод ВТЭО на фоне терапии антикоагулянтами	4/38 (10)	12/38 (32)	8/38 (21)	14/38 (37)	2/14 (14)	1/14 (7)	5/14 (36)	6/14 (43)	2/24 (8)	11/24 (46)	3/24 (13)	8/24 (33)
Первичный эпизод клинически неспровоцированного ВТЭО	23/83 (28)	43/83 (52)	12/83 (14)	5/83 (6)	9/42 (21)	21/42 (51)	9/42 (21)	3/42 (7)	14/41 (34)	22/41 (54)	3/41 (7)	2/41 (5)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором	20/72 (28)	45/72 (62)	4/72 (6)	3/72 (4)	10/38 (26)	23/38 (61)	3/38 (8)	2/38 (5)	10/34 (29)	22/34 (65)	1/34 (3)	1/34 (3)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым персистирующим фактором	8/53 (15)	17/53 (33)	14/53 (26)	14/53 (26)	2/24 (8)	7/24 (29)	8/24 (34)	7/24 (29)	6/29 (21)	10/29 (35)	6/29 (21)	7/29 (23)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного большим транзиторным фактором	17/54 (31)	33/54 (61)	3/54 (6)	1/54 (2)	4/22 (18)	17/22 (77)	1/22 (5)	0/22 (0)	13/32 (41)	16/32 (50)	2/32 (6)	1/32 (3)

Данные приведены в виде абсолютных величин и процентов (указаны в скобках); на вопрос отвечали только те хирурги, которые наблюдали соответствующих пациентов в течение последнего месяца; процент рассчитан по отношению к числу полученных ответов
ВТЭО – венозные тромбозоэмболические осложнения

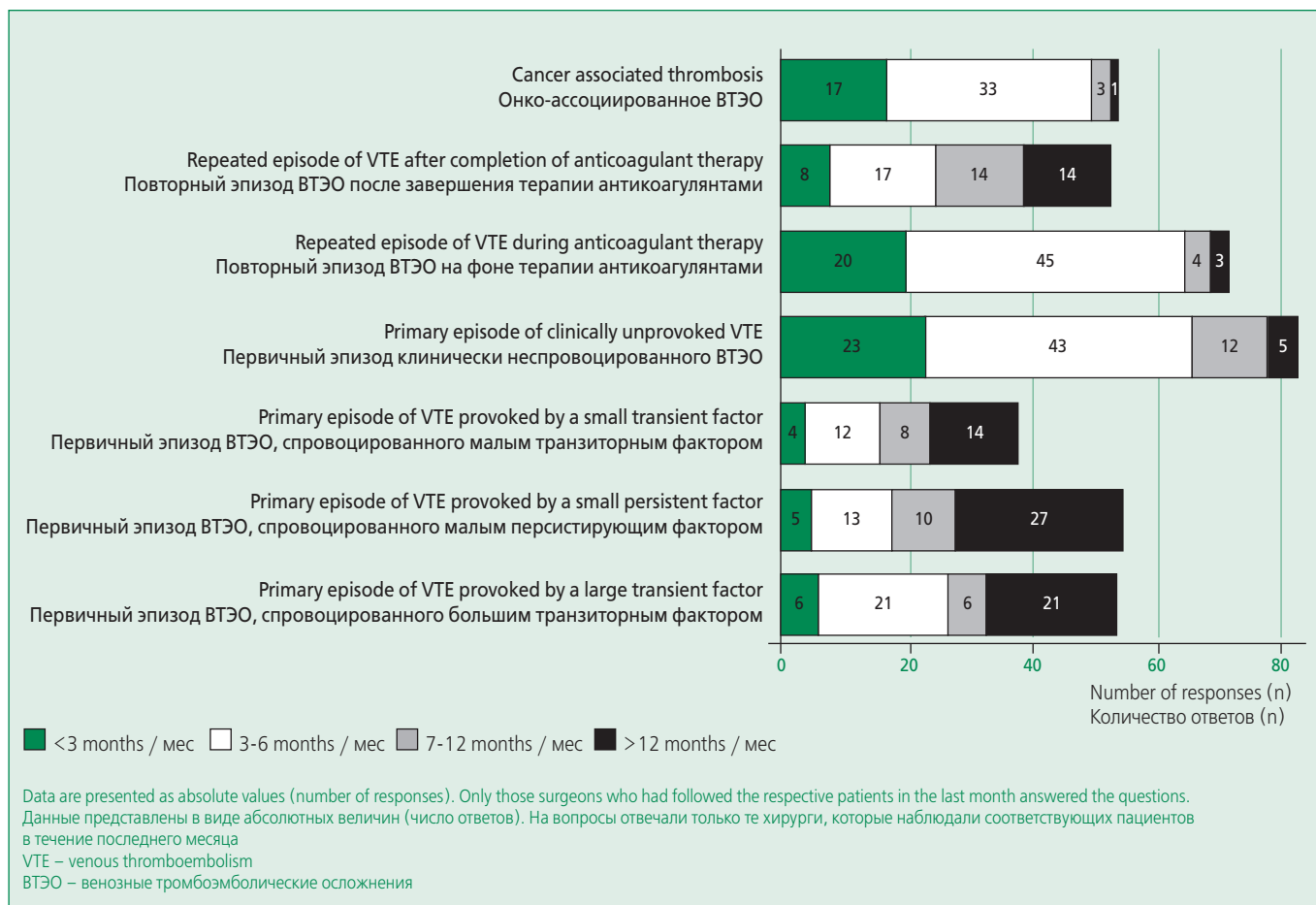


Figure 1. Duration of anticoagulant therapy depending on the characteristics of venous thromboembolic complications.
Рисунок 1. Длительность антикоагулянтной терапии в зависимости от характеристики ВТЭО.

Table 3. Compliance of the preferences of the surveyed surgeons on the duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolic complications to the current clinical guidelines of the European Society of Cardiology [18]
Таблица 3. Соответствие предпочтений опрошенных хирургов по длительности антикоагулянтной терапии ВТЭО актуальным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов [18]

Рекомендация	Уровень рекомендации	Частота соблюдения рекомендации				
		Все хирурги	Стационарные хирурги	Амбулаторные хирурги	Сосудистые хирурги	Общие хирурги
Антикоагулянтная терапия ≥ 3 мес рекомендуется всем пациентам	I A	Не подлежит оценке, т.к. меньшая длительность терапии не была предусмотрена вариантами ответов				
Пациентам с первым эпизодом ВТЭО, спровоцированным большим транзиторным фактором, рекомендовано прекращение антикоагулянтной терапии спустя 3 мес	I B	17/54 (32)	4/22 (18)	13/32 (41)	6/31 (19) ⁺	11/23 (48) ⁺
Лечение в течение неопределенно длительного срока рекомендовано пациентам, имеющим рецидив ВТЭО, не связанный с большим транзиторным фактором риска*	I B	27/55 (49) 14/38 (37)	15/31 (48) 6/14 (43)	12/24 (50) 8/24 (33)	19/39 (49) 10/20 (50)	8/16 (50) 4/18 (22)
Неопределенно длительную антикоагулянтную терапию следует рассмотреть пациентам без идентифицированного фактора риска, вызвавшего первый эпизод	IIa A	5/83 (6)	3/42 (7)	2/41 (5)	4/52 (8)	1/31 (3)
Онко-ассоциированные тромбозы рекомендуется лечить на протяжении 3-6 мес	IIa A	21/54 (39)	10/35 (29) ⁺	11/19 (58) ⁺	14/30 (32) ⁺	7/10 (70) ⁺
Для пациентов с онкологическим заболеванием следует продлить антикоагулянтную терапию сверх 6 мес на неопределенно долгий срок или до тех пор, пока онкологический процесс не будет излечен**	IIa B	27/54 (50)	21/35 (60) ⁺	6/19 (32) ⁺	25/44 (57) ⁺	2/10 (20) ⁺
Антикоагулянтную терапию в течение неопределенно долгого времени терапии следует рассмотреть пациентам с первым эпизодом ВТЭО, связанным с персистирующим фактором риска, отличным от антифосфолипидного синдрома	IIa C	14/53 (26)	7/24 (29)	7/22 (24)	11/31 (36)	3/22 (14)
Антикоагулянтную терапию в течение неопределенно долгого времени терапии следует рассмотреть пациентам с первым эпизодом ВТЭО, спровоцированным малым транзиторным фактором	IIa C	3/72 (4)	2/38 (5)	1/34 (3)	2/48 (4)	1/23 (4)

Данные представлены в виде абсолютных величин (число правильных ответов по отношению к общему числу ответов) и процента (в скобках), рассчитанного в отношении общего числа ответов

*рубрика объединяет две категории ВТЭО из формализованной анкеты: повторный эпизод ВТЭО после завершения терапии антикоагулянтами (верхняя строка) и повторный эпизод ВТЭО на фоне терапии антикоагулянтами (нижняя строка)

**статус онкологического заболевания не уточнялся в вопросах формализованной анкеты

⁺ $p < 0,05$ при сравнении числа ответов среди стационарных и амбулаторных хирургов, ⁺ $p < 0,05$ при сравнении числа ответов среди сосудистых и общих хирургов

ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболии

рапию антикоагулянтами в течение 3-6 мес. При этом 5% стационарных и 9% амбулаторных хирургов были готовы продлевать лечение до 1 года и более ($p=0,638$).

Полученные ответы были сопоставлены с международными рекомендациями по длительности антикоагулянтной терапии ВТЭО Европейского общества кардиологов [18]. Результаты выполненного анализа представлены в табл. 3. Общее совпадение ответов с положениями международных рекомендаций варьировало от 4% для эпизода ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором, до 50% для онко-ассоциированного тромбоза. Статистически значимые различия между стационарными и амбулаторными хирургами наблюдались в категории онко-ассоци-

рованного тромбоза. Ответы специалистов амбулаторного звена в большей степени соответствовали рекомендациям по проведению антикоагулянтной терапии стандартной длительности 3-6 мес (58% против 29%). Стационарные хирурги, в свою очередь, чаще предполагали проведение более длительного лечения, что соответствует категории пациентов, не излеченных от онкологического заболевания в течение первого полугода наблюдения (60% против 32%). Аналогичные отличия наблюдались и при сравнении ответов сосудистых и общих хирургов. Сосудистые хирурги чаще демонстрировали следование рекомендации продленного лечения онко-ассоциированного тромбоза (57% против 20%), в то время как общие хирурги в большей степени поддерживали терапию стандартной

Table 4. Tactics of patient management after making a decision on the end of anticoagulant therapy
Таблица 4. Тактика ведения пациента после принятия решения о завершении антикоагулянтной терапии

Характеристика ВТЭО	Все хирурги		Стационарные хирурги		Амбулаторные хирурги	
	Отмена	Другой препарат	Отмена	Другой препарат	Отмена	Другой препарат
Онко-ассоциированное ВТЭО	14/20 (70)	6/20 (30)	5/7 (71)	2/7 (29)	9/13 (69)	4/13 (31)
Повторный эпизод ВТЭО после завершения терапии антикоагулянтами	9/16 (56)	7/16 (44)	4/6 (67)	2/6 (33)	5/10 (50)	5/10 (50)
Повторный эпизод ВТЭО на фоне терапии антикоагулянтами	11/18 (61)	7/18 (39)	4/6 (67)	2/6 (33)	7/12 (58)	5/12 (42)
Первичный эпизод клинически неспровоцированного ВТЭО	31/42 (74)	11/42 (26)	17/22 (77)	5/22 (22)	14/20 (70)	6/20 (30)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым транзиторным фактором	61/67 (91)	6/67 (9)	32/34 (94)	2/34 (6)	29/33 (88)	4/33 (12)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного малым персистирующим фактором	11/23 (48)	12/23 (52)	4/10 (40)	6/10 (60)	7/13 (54)	6/13 (46)
Первичный эпизод ВТЭО, спровоцированного большим транзиторным фактором	55/59 (93)	4/59 (7)	30/32 (94)	2/32 (6)	25/27 (93)	2/27 (7)

Данные приведены в виде абсолютных величин и процентов (указаны в скобках); на вопрос отвечали только те хирурги, которые рассматривали завершение терапии в определенный промежуток времени; процент рассчитан по отношению к числу полученных ответов
ВТЭО – венозные тромбозы и тромбоэмболии

длительности 3-6 мес (70% против 32%). Ответы общих хирургов также чаще соответствовали современным рекомендациям по ограниченной длительности лечения тромботических событий, спровоцированных большим транзиторным фактором (48% против 19%). В среднем только 30% всех ответов опрошенных специалистов согласовывались с актуальными рекомендациями.

Варианты дальнейшей тактики ведения пациента после принятия решения о завершении антикоагулянтной терапии представлены в табл. 4. В большинстве случаев респонденты поддерживали полную отмену любых анти тромботических препаратов, но в отдельных ситуациях предлагали продолжить лечение альтернативными средствами. Чаще всего подобное предложение высказывалось в отношении пациентов, перенесших ВТЭО, спровоцированное малым персистирующим фактором (52%), рецидив ВТЭО (39-44%), онко-ассоциированный тромбоз (30%) и клинически неспровоцированное тромботическое событие (26%). Реже всего альтернативные средства рассматривались для больных, имевших большую клиническую провокацию. Для вторичной профилактики тромбоза предлагались ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, дипиридамол, сулодексид, диосмин и цилостазол.

Обсуждение

В основе эффективной терапии ВТЭО лежит не только выбор адекватного препарата, соблюдение ре-

жима его дозирования и сохранение высокой комплаентности, но и определение оптимальной продолжительности лечения. На сегодня установлено, что минимальный период применения антикоагулянта составляет 3 мес для любого тромбоза и 6 мес для онко-ассоциированного эпизода. Объединенные данные из рандомизированных клинических исследований демонстрируют, что ранее прекращение лечения ассоциируется с 1,5-кратным увеличением риска рецидива ВТЭО [23]. В условиях реальной клинической практики преждевременное завершение антикоагулянтной терапии (в том числе, по причине геморрагических осложнений) ассоциируется с 8-кратным увеличением вероятности неблагоприятного исхода (фатальная ТЭЛА, внезапная смерть, симптоматический рецидив ВТЭО) на протяжении последующего месяца наблюдения [24], при этом частота летального исхода достигает 1%. Между тем, дальнейшее увеличение длительности антикоагулянтной терапии не влияет на опасность рецидива ВТЭО по ее завершению [23], иначе говоря, после стандартных 3 мес лечения пациент защищен от повторных тромботических событий лишь до тех пор, пока продолжает принимать препарат, но после завершения лечения риск рецидива ВТЭО возвращается к некому индивидуальному уровню. Оценка величины последнего и его соотношение с риском геморрагических осложнений лежит в основе определения показаний для продленной терапии [25]. В соответствии с актуальной версией клинических рекомендаций Европейского общества кардиологов риск

повторного тромбоза может считаться низким при вероятности его развития менее 3% в год, умеренным – 3-8% в год и высоким – более 8% в год [18].

Минимальной (стремящейся к нулю) опасностью рецидива характеризуются эпизоды ВТЭО, спровоцированные операцией и травмой (большой транзиторный фактор), поэтому продление терапии сверх стандартных 3-х мес в таких случаях не рекомендуется [26].

Промежуточное место занимают тромбозы, спровоцированные малыми (нехирургическими) транзитными факторами, при которых вероятность рецидива может достигать 4% в год [26]. Среди последних противоречивыми характеристиками обладают тромбозы, спровоцированные оральными контрацептивами. В одних работах утверждается, что риск рецидива ВТЭО, возникшего на фоне приема эстроген-содержащих препаратов, не отличается от такового при клинически неспровоцированном тромбозе, и достигает 3,8% в год [27]. В то же время другие работы утверждают, что вероятность повторного тромбоза снижается в два раза при провокации первичного эпизода гормональными контрацептивами в сравнении с отсутствием клинической провокации, составляя те же самые 3,7% в год [28]. Объединенный анализ исследований EINSTEIN Extension и Choice, оценивших эффективность и безопасность применения ривароксабана в дозе 10 мг и 20 мг/сут в сравнении с плацебо и ацетилсалициловой кислотой в рамках продленной терапии ВТЭО показал, что частота рецидива ТГВ и ТЭЛА, спровоцированных малым транзитным фактором, достигает 7,1% в год на фоне применения плацебо и 4,2% в год при использовании АСК, и статистически значимо не отличается от такового при клинически неспровоцированном тромбозе [29]. Относительно новой группой являются ВТЭО, спровоцированные малым персистирующим фактором. Ежегодная частота повторных тромботических событий при таких состояниях достигает 10,7% после прекращения антикоагулянтной терапии и 4,5% при переходе на АСК, и также статистически значимо не отличается от вероятности рецидива при клинически неспровоцированном тромбозе [8]. Венозные тромбозы, осложняющиеся в отсутствие идентифицированного фактора риска (клинически неспровоцированные или идиопатические) отличаются умеренно-высоким риском рецидива, достигающего 8-10% в течение первого года с кумулятивной частотой на уровне 13-19% через 2 года, 21-29% через 5 лет и 28-45% через 10 лет после отмены антикоагулянтов [6]. Высокая вероятность повторных тромботических событий при отсутствии ясных причин требует индивидуального подхода к определению длительности антикоагулянтной терапии, для чего были разработаны специальные

шкалы и предиктивные модели (HERDOO2, VPM, DASH, DAMOVES) [25]. Современные рекомендации Европейского общества кардиологов объединяют ВТЭО, спровоцированные малыми транзитными и персистирующим факторами, а также клинически неспровоцированные эпизоды в группу умеренного риска рецидива, для которой рекомендуется продленная антикоагулянтная терапия сверх стандартных 3 мес [18]. Между тем, сила рекомендации варьирует в зависимости от характеристики первичного эпизода (табл. 3).

Высоким риском рецидива характеризуются онкоассоциированные тромбозы, при которых кумулятивная частота развития повторных ВТЭО превышает 20% за первый год наблюдения и достигает 43% через 5 лет [8], именно поэтому они относятся к группе высокого риска рецидива [18]. В таких ситуациях Европейское общество кардиологов рекомендует проводить антикоагулянтную терапию в течение 3-6 мес и продлевать ее до полного излечения рака. Американское общество клинических онкологов уточняет, что минимальная длительность применения антикоагулянтов у пациентов со злокачественным новообразованием составляет 6 мес, и продление требуется в том случае, если сохраняется активное онкологическое заболевание (продолжается специфическое лечение, имеются метастазы или местный рецидив опухоли) по прошествии указанного периода [19]. Частота рецидива ВТЭО у пациентов с подтвержденным антифосфолипидным синдромом достигает 3-24% в год, что также позволяет отнести их к группе высокого риска и рекомендовать продленную антикоагулянтную терапию [30-32]. Следует отметить, что применение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) у такой категории больных не рекомендуется в связи с недостаточной эффективностью последних, в особенности – у лиц, одновременно имеющих три серологических маркера (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и антитела к бета-2-гликопротеиду-1) или артериальные тромботические события в анамнезе [33,34]. В подобных ситуациях предпочтение следует отдавать антагонистам витамина К (АВК). Что касается рецидивирующих эпизодов ВТЭО, то их точное влияние на риск повторного тромбообразования не рассчитано. Авторы рекомендаций 2012 г. Американской коллегии торакальных врачей предположили, что повторный эпизод клинически неспровоцированного тромбоза увеличивает риск рецидива ВТЭО в 1,5 раза, что соответствует 15% в год и также позволяет отнести этот сценарий к категории высокого риска [35]. Для всех больных из группы высокого риска рекомендуется антикоагулянтная терапия на протяжении неопределенно долгого периода времени.

Несмотря на наличие ясных клинических рекомендаций длительность лечения ТГВ и ТЭЛА с помощью

антикоагулянтов в условиях реальной клинической практики может существенно отличаться. При анализе данных из регистра RIETE было показано, что специалисты склонны продлевать терапию до 12 мес и более не только при онко-ассоциированных (43,2% случаев) и клинически неспровоцированных (55,1% случаев) эпизодах ВТЭО, но и при тромботических событиях, спровоцированных транзитным фактором (41,9% случаев) [20]. Таким образом, была выявлена общая тенденция к увеличению длительности лечения антикоагулянтами даже при отсутствии объективных показаний. С другой стороны, появление прямых оральных антикоагулянтов, в том числе, их редуцированных (профилактических) доз, обеспечило повышение безопасности продленной терапии ВТЭО. Современные мета-анализы демонстрируют, что ПОАК в рамках вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА по эффективности не уступают АВК, но не увеличивают риск развития больших геморрагических осложнений в сравнении с отказом от профилактики [36]. Более того, в условиях реальной клинической практики использование ПОАК по сравнению с АВК ассоциируется со снижением общей смертности на 27%, преимущественно за счет снижения риска развития фатальных ВТЭО и кровотечений [37]. Указанные факты находят отражение в современных клинических рекомендациях, которые призывают ограничивать длительность антикоагулянтной терапии тремя месяцами только при эпизодах ВТЭО, спровоцированных большим транзитным фактором.

Проведенный опрос показывает, что российские хирурги недостаточно объективно оценивают риск рецидива ВТЭО по клинической характеристике первичного эпизода. Наибольшая согласованность с современными международными рекомендациями была продемонстрирована для онко-ассоциированного тромбоза, наименьшая – для тромбоза, спровоцированного малым транзитным и персистирующим факторами. Между тем, последние две категории слабо отражены в актуальной версии отечественных клинических рекомендаций [16]. К сожалению, названный документ следует считать устаревшим, поэтому ответы респондентов было решено сверять с наиболее свежими международными рекомендациями. Недостаточная настроенность хирургов была выявлена

также в отношении рецидивирующих ВТЭО. Менее половины специалистов высказалось в пользу продленного свыше 12 мес лечения вопреки наличию подобного предписания в отечественных рекомендациях.

Полученные данные являются первой попыткой оценить паттерн применения антикоагулянтов для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в условиях реальной клинической практики на территории России. Основным ограничением исследования является то, что оно исходно имело коммерческое направление, авторы не участвовали в формулировке вопросов для анкетирования, которые не всегда соответствовали задачам анализа, а трактовка ответов осуществлялась на усмотрение авторов. Как бы то ни было, полученная информация позволяет оценить степень осведомленности хирургов о показаниях к продленной антикоагулянтной терапии ВТЭО и может служить основой для дальнейшего повышения квалификации врачей.

Заклучение

Соответствие длительности антикоагулянтной терапии в условиях реальной клинической практики международным клиническим рекомендациям варьирует в пределах 4-50% и в среднем не превышает 30%. Хирурги, занимающиеся ведением пациентов с ВТЭО, определяя длительность антикоагулянтной терапии, демонстрируют тенденцию к ее ограничению в ситуациях, когда целесообразен длительный прием антикоагулянтов (клинически неспровоцированные и рецидивирующие ВТЭО) и, наоборот, к увеличению продолжительности лечения, когда в этом нет никакой необходимости (ВТЭО, спровоцированные большим транзитным фактором).

Отношения и Деятельность: Навасардян А.Р. на момент написания публикации являлся федеральным медицинским советником компании АО «Байер». Компания АО «Байер» осуществляла только научную поддержку данной публикации. Эти факты не повлияли на собственное мнение авторов.

Relationships and Activities: A.R.N. was a federal medical advisor to Bayer JSC at the time of writing. Bayer JSC provided only scientific support for this publication. These facts did not affect the authors' own opinions.

References / Литература

1. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(11):2363-71. DOI:10.1161/atvbaha.114.304488.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global Burden of Thrombosis: Epidemiologic Aspects. *Circ Res.* 2016;118(9):1340-7. DOI:10.1161/circresaha.115.306841.
3. Martin KA, Molsberry R, Cutticia MJ, et al. Time Trends in Pulmonary Embolism Mortality Rates in the United States, 1999 to 2018. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(17):e016784. DOI:10.1161/JAHA.120.016784.
4. Brahmandam A, Abougergi MS, Ochoa Chaar CI National trends in hospitalizations for venous thromboembolism. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2017;5(5):621-629.e2. DOI:10.1016/j.jvs.2017.04.006.
5. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1996;125(1):1-7. DOI:10.7326/0003-4819-125-1-199607010-00001.
6. Khan F, Rahman A, Carrier M, et al. Long term risk of symptomatic recurrent venous thromboembolism after discontinuation of anticoagulant treatment for first unprovoked venous thromboembolism event: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:l4363. DOI:10.1136/bmj.l4363.
7. Mearns ES, Coleman CI, Patel D, et al. Index clinical manifestation of venous thromboembolism predicts early recurrence type and frequency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost.* 2015;13(6):1043-52. DOI:10.1111/jth.12914.
8. Heit JA, Lahr BD, Ashrani AA, et al. Predictors of venous thromboembolism recurrence, adjusted for treatments and interim exposures: a population-based case-cohort study. *Thromb Res.* 2015;136(2):298-307. DOI:10.1016/j.thromres.2015.06.030.
9. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999;159(5):445-53. DOI:10.1001/archinte.159.5.445.
10. Prandoni P, Ghiarduzzi A, Prins MH, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):1891-6. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02058.x.
11. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Residual vein thrombosis and the risk of subsequent serious complications. *Thromb Res.* 2015;136(1):178-9. DOI:10.1016/j.thromres.2015.04.038.
12. Bilora F, Ceresa M, Milan M, et al. The impact of deep vein thrombosis on the risk of subsequent cardiovascular events: a 14-year follow-up study. *Int Angiol.* 2017;36(2):156-9. DOI:10.23736/s0392-9590.16.03664-6.
13. Golemi I, Cote L, Ifikhar O, et al. Incidence of major adverse cardiovascular events among patients with provoked and unprovoked venous thromboembolism: Findings from the Registro Informatizado de Enfermedad Tromboembólica Registry. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):353-359.e1. DOI:10.1016/j.jvs.2019.03.011.
14. Young L, Ockelford P, Milne D, et al. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2006;4(9):1919-24. DOI:10.1111/j.1538-7836.2006.02120.x.
15. Savory L, Harper P, Ockelford P. Posttreatment ultrasound-detected residual venous thrombosis: a risk factor for recurrent venous thromboembolism and mortality. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(5):403-8. DOI:10.1097/MCP.0b013e32821642fb.
16. Bokeriya LA, Zatevakhin II, Kirienco AI, et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTE). *Flebologiya.* 2015. 9(4-2):1-52 (In Russ.) [Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология.* 2015;9(4-2):1-52].
17. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2016;149(2):315-52. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026.
18. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. E.S.C.S.D., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543-603. DOI:10.1093/eurheartj/ehz405.
19. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):496-520. DOI:10.1200/jco.19.01461.
20. Ageno W, Samperiz A, Caballero R, et al. Duration of anticoagulation after venous thromboembolism in real world clinical practice. *Thromb Res.* 2015;135(4):666-72. DOI:10.1016/j.thromres.2015.02.001.
21. Bickdeli B, Jimenez D, Hawkins M, et al. Design and Methodology of the Computerized Registry of Patients with Venous Thromboembolism (RIETE). *Thromb Haemost.* 2018;118(1):214-24. DOI:10.1160/th17-07-0511.
22. Jones TL, Baxter MA, Khanduja V. A quick guide to survey research. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013;95(1):5-7. DOI:10.1308/003588413x13511609956372.
23. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ.* 2011;342:d3036. DOI:10.1136/bmj.d3036.
24. Nieto JA, Mora D, Bickdeli B, et al. Thirty-day outcomes in patients with proximal deep vein thrombosis who discontinued anticoagulant therapy prematurely. *Thrombosis Research.* 2020;189:61-8. DOI:10.1016/j.thromres.2020.03.001.
25. Lobastov KV. Contemporary approaches to determine the duration of anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Khirurgiya.* 2019;(5):94-103 (In Russ.) [Лобастов К.В., Современные подходы к определению длительности антикоагулянтной терапии венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019(5):94-103]. DOI:10.17116/hirurgia20190519426.
26. Baglin T, Luddington R, Brown K, et al. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet.* 2003;362(9383):523-6. DOI:10.1016/S0140-6736(03)14111-6.
27. Le Gal G, Kovacs MJ, Carrier M, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism after a first oestrogen-associated episode. Data from the REVERSE cohort study. *Thromb Haemost.* 2010;104(3):498-503. DOI:10.1160/th09-10-0685.
28. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, et al. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost.* 2012;10(6):1019-25. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04735.x.
29. Prins MH, Lensing AWA, Prandoni P, et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv.* 2018;2(7):788-96. DOI:10.1182/bloodadvances.2018017160.
30. Finazzi G, Brancaccio V, Moia M, et al. Natural history and risk factors for thrombosis in 360 patients with antiphospholipid antibodies: a four-year prospective study from the Italian Registry. *Am J Med.* 1996;100(5):530-6. DOI:10.1016/s0002-9343(96)00060-5.
31. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1133-8. DOI:10.1056/NEJMoa035241.
32. Finazzi G, Marchioli R, Brancaccio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost.* 2005;3(5):848-53. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01340.x.
33. Fazili M, Stevens SM, Woller SC. Direct oral anticoagulants in antiphospholipid syndrome with venous thromboembolism: Impact of the European Medicines Agency guidance. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2020;4(1):9-12. DOI:10.1002/rth2.12287.
34. Bauersachs R, Langer F, Kalka C, et al. Treatment of the antiphospholipid syndrome with direct oral anticoagulants Position statement of German societies. *Vasa.* 2019;48(6):483-486. DOI:10.1024/0301-1526/a000815.
35. 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(2 Suppl):e419S-e496S. DOI:10.1378/chest.11-2301.
36. Mai V, Bertoletti L, Cucherat M, et al. Extended anticoagulation for the secondary prevention of venous thromboembolic events: An updated network meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214134. DOI:10.1371/journal.pone.0214134.
37. Bounameaux H, Haas S, Farjat AE, et al. Comparative effectiveness of oral anticoagulants in venous thromboembolism: GARFIELD-VTE. *Thromb Res.* 2020;191:103-112. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.036.

About the Authors / Информация об авторах

Лобастов Кирилл Викторович [Kirill V. Lobastov]
eLibrary SPIN 2313-0691, ORCID 0000-0002-5358-7218
Навасардян Артур Рубенович [Artur R. Navasardyan]
eLibrary SPIN 8497-8485, ORCID 0000-0002-4022-2981

Счастливцев Илья Вениаминович [Ilya V. Schastlivtsev]
eLibrary SPIN 7329-6994, ORCID 0000-0002-1306-1502