



Обзорная статья / Review article

## Безопасная отмена антикоагулянтов после венозных тромбозомболических осложнений: стоит ли ориентироваться на концентрацию D-димера в крови?

И.С. Явелов, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, [IYavelov@gnicpm.ru](mailto:IYavelov@gnicpm.ru)

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10

### Резюме

Из-за сохранения риска рецидива после первого эпизода проксимального тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и (или) тромбозомболии легочных артерий (ТЭЛА), возникших без воздействия крупных транзиторных провоцирующих факторов, во многих случаях показано длительное использование антикоагулянтов. Одним из привлекательных способов индивидуализации продолжительности лечения в этих случаях представляется оценка концентрации D-димера в крови. Однако по данным проспективных исследований PROLONG, PROLONG II и REVERSE II даже стойкая нормализация концентрации D-димера в крови не гарантирует отсутствия рецидива. Имеющиеся факты также не позволяют дифференцированно подходить к оценке роли D-димера для случаев, когда проксимальный ТГВ и (или) ТЭЛА возникают у пациентов без воздействия выявляемых провоцирующих факторов или на фоне различных малых факторов риска. Попытка прояснить часть этих неясностей была предпринята в проспективном исследовании APIDULCIS, в которое были включены 732 пациента, впервые перенесшие проксимальный ТГВ и (или) ТЭЛА с симптомами, возникшими при отсутствии явных провоцирующих факторов (в 75,6% случаев) или ассоциированными с малым транзиторным фактором риска (24,4%). К обязательным условиям относили нормальную концентрацию D-димера в крови. Пациентам отменяли антикоагулянты и повторно определяли концентрацию D-димера в крови через 15, 30 и 60 дней. Если она оставалась низкой, антикоагулянт не возобновляли (39,1% случаев), при ее первом повышении назначали аписабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки. В исследовании APIDULCIS было подтверждено, что отменять антикоагулянты после 1 года приема после первого неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ и (или) ТЭЛА нельзя даже при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови; показано, что частота рецидивов после первого эпизода проксимального ТГВ и (или) ТЭЛА, спровоцированных малым транзиторным фактором риска, достаточно высока даже после как минимум 1 года лечения антикоагулянтами и при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови после их отмены; подтверждена эффективность и безопасность уменьшенной дозы аписабана (2,5 мг 2 раза в сутки) при продленном лечении первого эпизода проксимального ТГВ и (или) ТЭЛА.

**Ключевые слова:** тромбоз глубоких вен, тромбозомболия легочных артерий, D-димер, антикоагулянты, аписабан

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках государственного задания «Выбор оптимального способа лечения острого восходящего варикотромбофлебита вен нижних конечностей: сопоставление результатов эндовенозной лазерной облитерации большой подкожной вены и консервативной терапии», регистрационный №121021100116-2.

**Для цитирования:** Явелов И.С. Безопасная отмена антикоагулянтов после венозных тромбозомболических осложнений: стоит ли ориентироваться на концентрацию D-димера в крови? *Атеротромбоз*. 2022;12(2)22–31. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

## Safety of discontinuation of anticoagulants after venous thromboembolism: whether D-dimer level should be taken into account?

Igor S. Yavelov, <https://orcid.org/0000-0003-2816-1183>, [IYavelov@gnicpm.ru](mailto:IYavelov@gnicpm.ru)

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia

### Abstract

Due to the continued risk of recurrence after a first episode of proximal deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremities and/or pulmonary embolism (PE) occurring without major transient risk factors, long-term use of anticoagulants is indicated in many cases. One attractive way to individualize the duration of treatment in these cases appears to be the assessment of blood D-dimer

concentration. However, according to the prospective studies PROLONG, PROLONG II and REVERSE II, even persistent normalization of blood D-dimer concentration does not guarantee the absence of relapse. The available evidence also does not allow a differentiated approach to the assessment of the role of D-dimer for cases where proximal DVT and/or PE occurs in patients without identifiable risk factors or with minor risk factors. An attempt to clarify some of these uncertainties was made in the prospective APIDULCIS study, which included 732 patients who first had proximal DVT and/or PE, with symptoms occurring in the absence of obvious provoking factors (75.6% of cases) or associated with minor (weak) and transient risk factors (24.4%). The prerequisites included a normal blood D-dimer concentration. Patients were discontinued anticoagulants and blood D-dimer concentration measurements were repeated after 15, 30, and 60 days. If it remained low, the anticoagulant was not resumed (39.1% of cases), and when it first increased, apixaban was administered in a dose of 2.5 mg twice daily. The APIDULCIS study confirmed that anticoagulants cannot be discontinued after 1 year of use after the first unprovoked episode of proximal DVT and/or PE, even with persistent normal blood D-dimer concentration; it was shown that recurrence rate after the first episode of proximal DVT and/or PE, provoked by a minor transient risk factor, is high enough even after at least 1 year of anticoagulant treatment and at stable normal blood D-dimer concentration after their cancellation; confirmed the effectiveness and safety of a reduced dose of apixaban (2.5 mg 2 times a day) during prolonged treatment of the first episode of proximal DVT and/or PE.

**Keywords:** deep vein thrombosis, pulmonary embolism, D-dimer, anticoagulants, apixaban

**Financing.** The work was carried out within the framework of the state task "The choice of the optimal method for the treatment of acute ascending varicohrombophlebitis of the veins of the lower extremities: comparison of the results of endovenous laser obliteration of the great saphenous vein and conservative therapy", registration No. 121021100116-2.

**For citation:** Yavelov I.S. Safety of discontinuation of anticoagulants after venous thromboembolism: whether D-dimer level should be taken into account? *Atherothrombosis*. 2022;12(2):22–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2022-12-2>.

**Conflict of interest:** the author declares no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) склонны рецидивировать. Опасность рецидива зависит от многих факторов, которые включают обстоятельства возникновения первого эпизода (наличие или отсутствие внутренних или внешних провоцирующих факторов, их сохранение в дальнейшем, сила воздействия этих факторов), локализацию тромбоза при ТГВ нижних конечностей, если нет ТЭЛА (проксимальный, дистальный), а также число эпизодов проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, возникших без воздействия крупных преходящих/обратимых факторов риска (первый в жизни, повторный). Наименьшим считается риск рецидива в случаях, когда проксимальный ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА были спровоцированы крупным преходящим/обратимым фактором риска (повышающим вероятность возникновения этих событий более чем в 10 раз), наибольшим – при повторении проксимального ТГВ нижних

конечностей и (или) ТЭЛА, возникающих без явного воздействия крупных преходящих/обратимых факторов риска, а также при сохранении выраженных провоцирующих факторов (злокачественное новообразование, антифосфолипидный синдром). В этих клинических ситуациях существует определенная ясность в длительности использования антикоагулянтов – 3 (максимум 6) мес. в первом случае, неопределенно долго (при онкоассоциированном тромбозе – до излечения злокачественного новообразования) – во втором [1–6].

Оптимальная длительность лечения антикоагулянтами у других категорий пациентов не ясна. Из-за многолетнего сохранения риска рецидива после первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, возникших в отсутствие выявляемых провоцирующих факторов, рекомендуют неопределенно долгое использование антикоагулянтов. Аналогичного подхода предлагают придерживаться при сохранении так называемых

малых факторов риска (повышающих вероятность возникновения венозных тромбозов/болических осложнений менее чем в 10 раз).

У пациентов с малыми преходящими/транзиторными факторами риска, действие которых прекратилось, большинство экспертов групп предлагает не продлевать использование антикоагулянтов после обязательного лечения острого эпизода в течение 3 (6) мес. [3, 4]. Однако здесь существует много неясностей. Так, при объединенном анализе баз данных исследований EINSTEIN Extension и EINSTEIN Choice после отмены антикоагулянта через 6–12 мес. после эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, спровоцированных малым транзиторным фактором риска, частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА в последующие 6–12 мес. составляла 7,1% и была похожа на частоту рецидивов после эпизода ТГВ/ТЭЛА, возникшего у пациентов с сохраняющимися транзиторными факторами риска (4,5%) или без явных факторов риска (8,2%) [7]. При продолжении использования антикоагулянта во всех этих случаях частота рецидивов была намного ниже. В итоге в ряде клинических рекомендаций после первого эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, спровоцированных малым транзиторным/обратимым фактором риска, предлагают рассмотреть неопределенно долгое применение пероральных антикоагулянтов [2, 5, 6].

Уточнить, что такое неопределенно долгое применение антикоагулянтов, на сегодняшний день не представляется возможным. Очевидно, речь идет о многолетнем (иногда пожизненном) лечении, с чем достаточно трудно примириться при первом в жизни эпизоде проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА. Кроме того, при многолетнем использовании антикоагулянтов возможно возникновение обстоятельств,

препятствующих их дальнейшему применению (в частности, из-за неприемлемо высокой опасности возникновения или рецидивирования кровотечений). Поэтому проводится активный поиск возможностей для уточнения риска рецидива проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА и поиска групп пациентов, у которых через некоторое время можно сравнительно безопасно (без значительного увеличения частоты повторного венозного тромбоза) отказаться от дальнейшего использования антикоагулянтов. В качестве простого и привлекательного подхода к решению этой задачи представляется оценка концентрации D-димера в крови.

### ИССЛЕДОВАНИЕ PROLONG

В проспективное исследование PROLONG были включены 608 пациентов в возрасте от 18 до 85 лет, получавшие антагонист витамина К как минимум 3 мес. после первого (единственного) эпизода неспровоцированного проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА (около 1/2 пациентов получали антикоагулянты в течение 7–12 мес., примерно 1/3 – более 12 мес.) [8].

Прием антагониста витамина К прекращали и через 1 мес. определяли концентрацию D-димера в крови с использованием диагностикума Clearview Simplify (Inverness Medical Professional Diagnostics). Если она была повышена и прием перорального антикоагулянта не возобновили, частота рецидивов ТГВ нижних конечностей / ТЭЛА с симптомами в среднем за 1,4 года составляла 15,0% (10,9 события на 100 человеко-лет), при возобновлении антикоагулянта – 2,9% (2,0 события на 100 человеко-лет). Относительный риск (ОР) с учетом различий по другим факторам составил 4,26 ( $p = 0,02$ ). Если через 1 мес. после прекращения как минимум 3-месячного приема пероральных антикоагулянтов

концентрация D-димера в крови оказалась не повышенной, частота рецидивов составляла 6,2% (4,4 события на 100 человеко-лет). ОР с учетом различий по другим факторам при сопоставлении с группой повысившегося D-димера, когда антикоагулянты не возобновлялись, составил 2,27 ( $p = 0,02$ ).

В данном исследовании под неспровоцированным эпизодом понимали ТГВ/ТЭЛА, возникшие вне беременности или послеродового периода, у пациентов без недавних переломов или наложения гипса на нижние конечности, когда в качестве возможной причины не было операций под общей анестезией длительностью более 30 мин, выраженного ограничения подвижности как минимум 3 дня подряд, злокачественных новообразований и антифосфолипидного синдрома.

### ИССЛЕДОВАНИЕ PROLONG II

В проспективном исследовании PROLONG II у 355 пациентов в возрасте от 18 до 82 лет с первым (единственным) эпизодом неспровоцированного проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА после как минимум 6-месячного приема антагониста витамина К подход к учету концентрации D-димера в крови был более сложным [9]. Чуть меньше 1/2 пациентов получали антикоагулянты в течение 7–12 мес., примерно 1/3 – более 12 мес. Метод оценки концентрации D-димера в крови был аналогичным – диагностикум Clearview Simplify компании Inverness Medical Professional Diagnostics. Первый раз им определяли на фоне лечения антикоагулянтом концентрацию D-димера в крови. Если она оказывалась повышенной – продлевали прием антикоагулянта еще на 3–6 мес. При нормальной концентрации D-димера в крови отменяли антагонист витамина К и определяли концентрацию D-димера через 1 мес. Если она была

повышена – возобновляли прием антикоагулянта еще на 3–6 мес., если нет – оставляли пациента без антикоагулянтной терапии и оценивали концентрацию D-димера в крови каждые 2 мес. на протяжении 1 года. Таких пациентов оказалось 243 (68,5%).

Частота подтвержденных рецидивов ТГВ/ТЭЛА в случаях, когда концентрация D-димера в крови оказалась повышенной через 3 мес. после отмены антикоагулянта и в дальнейшем была повышена как минимум дважды, составляла 22,6% (27,0 события на 100 человеко-лет), при нормальной концентрации D-димера через 3 мес. после отмены антикоагулянта и ее повышении позднее – 10,9% (11,1 события на 100 человеко-лет), при стойкой нормальной концентрации D-димера 4,0% (2,9 события на 100 человеко-лет). ОР с учетом различий по другим факторам при сравнении со стойкой нормальной концентрацией D-димера в крови составил 7,9 ( $p = 0,02$ ) при ее повышении начиная с 3-го месяца после отмены антикоагулянта и 2,82 ( $p = 0,16$ ) при ее более позднем повышении в пределах ближайшего 1 года.

Подход к отбору пациентов с неспровоцированным эпизодом ТГВ/ТЭЛА был аналогичен исследованию PROLONG.

### ИССЛЕДОВАНИЕ REVERSE II

В проспективном исследовании REVERSE II у 2785 пациентов в возрасте  $54,4 \pm 16,7$  года с первым (единственным) эпизодом неспровоцированного проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА после 5–12 мес. лечения антикоагулянтами учитывались пол и сумма баллов по шкале, предложенной в исследовании HERDOO2, в состав которой входят оценка гиперемии, отечности или покраснения нижней конечности; концентрации D-димера в крови выше 250 мкг/л (использовался диагностикум

VIDAS D-dimer фирмы VIDAS Instrument) до отмены антикоагулянта; индекса массы тела  $30 \text{ кг/м}^2$  или выше и возраста 60 лет или выше [10]. При наличии каждого из этих признаков присваивается 1 балл. У мужчин и женщин с суммой баллов 2 или выше при продолжении приема антикоагулянтов частота рецидивов проксимального ТГВ/ТЭЛА с симптомами через 1 год составляла 1,6 случая на 100 человеко-лет, при их отмене – 8,1 случая на 100 человеко-лет. У пациентов с наиболее низким риском рецидива венозных тромбоэмболических осложнений – женщин с суммой баллов 0–1 по шкале HERDOO2 – антикоагулянты отменяли, и частота рецидивов составила 3,0 случая на 100 человеко-лет.

В данном исследовании под неспровоцированным эпизодом понимали ТГВ/ТЭЛА, возникшие вне беременности или послеродового периода, у пациентов без недавних переломов или наложения гипса на нижние конечности, когда в качестве возможной причины не было крупного хирургического вмешательства, выраженного ограничения подвижности как минимум 3 дня подряд, злокачественных новообразований. Наличие малых транзиторных/преходящих провоцирующих факторов не препятствовало включению в исследование.

Таким образом, полученные факты указывают на то, что повышение концентрации D-димера в крови после отмены краткосрочного (в большинстве случаев до 1 года) лечения антикоагулянтами первого (единственного) неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА свидетельствуют о высоком риске рецидива и необходимости продолжения антикоагулянтной терапии. Однако даже стойкая нормализация концентрации D-димера в крови не гарантирует отсутствия рецидивов, частота которых в

ближайший год без использования антикоагулянтов составляет как минимум 3%. Итогом стала рекомендация отказаться от рутинной (поголовной) оценки концентрации D-димера в крови как критерия прекращения антикоагулянтной терапии в ходе длительного лечения ТГВ/ТЭЛА, поскольку даже его стойко невысокие значения не гарантируют отсутствия рецидива. Однако очевидно, что в отдельных случаях эти знания могут быть полезными и использованы в качестве одного из аргументов в пользу продолжения или отказа от применения антикоагулянтов. Это относится к пациентам с повышенным риском кровотечений, когда соотношение пользы и риска продолжения антикоагулянтной терапии не ясно, если пациент не уверен в целесообразности продолжения приема антикоагулянта, при возникновении противопоказаний к прямым пероральным антикоагулянтам с необходимостью перехода на менее удобный и не столь безопасный варфарин.

Определение неспровоцированного ТГВ/ТЭЛА в исследованиях PROLONG, PROLONG II и REVERSE II отличалось от принятого в текущих рекомендациях. В этих исследованиях учитывалось отсутствие ряда крупных преходящих/обратимых и сохраняющихся факторов риска (злокачественные новообразования, антифосфолипидный синдром), а малые факторы риска не учитывались. Это не позволяет дифференцированно подходить к оценке роли D-димера как критерия прекращения антитромботической терапии для случаев, когда проксимальный ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА возникают у пациентов без воздействия выявляемых провоцирующих факторов или при наличии различных, особенно транзиторных, малых факторов риска.

Уменьшить риск кровотечений при длительном применении антикоагулянта позволяет снижение его дозы. Единственное

исследование, в котором было продемонстрировано преимущество такого подхода, выполнено с использованием прямого перорального антикоагулянта апиксабана [11]. В многоцентровое проспективное плацебо-контролируемое исследование AMPLIFY-EXT были рандомизированы 2482 пациента, перенесшие проксимальный ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА с симптомами, пролеченные антикоагулянтами 6–12 мес. и за этот срок не имевшие рецидива. При наблюдении в течение ближайшего 1 года использование уменьшенной дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) не уступало по эффективности более высокой дозе препарата (5 мг 2 раза в сутки) и способствовало снижению частоты клинически значимых некрупных кровотечений: 3,0% в группе апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки, 4,2% в группе апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки и 2,3% в группе плацебо. При этом риск крупных и клинически значимых некрупных кровотечений в группе уменьшенной дозы апиксабана статистически значимо не отличался от плацебо (для крупных кровотечений ОР 0,49, 95%-й доверительный интервал (ДИ) 0,09–2,64; для клинически значимых некрупных кровотечений ОР 1,29, 95% ДИ 0,72–2,33).

Все эти данные и сохраняющиеся неясности подготовили почву для появления исследования APIDULCIS.

### ИССЛЕДОВАНИЕ APIDULCIS

В проспективное исследование APIDULCIS были включены 732 амбулаторных пациента в возрасте 18–74 лет, впервые перенесших эпизод проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА с симптомами, возникший при отсутствии явных провоцирующих факторов (в 75,6% случаев) или ассоциированный с малым транзиторным фактором риска (24,4%) [12]. Пациенты были пролечены

полной дозой перорального антикоагулянта 12–18 мес. (74,9%) или дольше (25,1%) и не имели за этот срок рецидивов венозного тромбоза и кровотечений. К обязательным условиям относили нормальную концентрацию D-димера в крови для реактива, используемого в данном лечебном учреждении с учетом пола (для мужчин он был ниже, чем для женщин). Пациентам отменяли антикоагулянты и повторно определяли концентрацию D-димера в крови через 15, 30 и 60 дней. Если концентрация D-димера оставалась низкой, антикоагулянт не возобновляли (в 39,1% случаев), при первом его повышении назначали апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки.

В данном исследовании использовали разные диагностикумы для определения концентрации D-димера в крови. Верхний референсный уровень составлял 350 нг/мл для мужчин и 500 нг/мл для женщин для диагностикумов с результатом, выраженным в фибриноген-эквивалентных единицах, и 175 и 250 нг/мл соответственно – для диагностикумов с результатом, выраженным в единицах D-димера. Более низкие значения для мужчин были выбраны с учетом более высокого рецидива ТГВ/ТЭЛА у мужчин, чем у женщин.

Оценивали суммарную частоту рецидивов проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА с симптомами и смерти от ТГВ/ТЭЛА за 18 мес. Исследование было прекращено досрочно из-за явного преимущества продления использования антикоагулянта – 1,1%, или 0,9 случая рецидива на 100 человеко-лет, при повышении концентрации D-димера и возобновлении приема перорального антикоагулянта и 7,3%, или 6,2 случая рецидива на 100 человеко-лет, при стойкой нормальной концентрации D-димера в течение 2 мес. после прекращения лечения с отказом

от возобновления антикоагулянтной терапии (ОР с учетом различий по другим факторам риска 8,2;  $p < 0,0001$ ). Эти различия возникли за счет более частых рецидивов ТГВ/ТЭЛА с симптомами, умерших от ТГВ/ТЭЛА не было. Статистически значимых различий по частоте крупных кровотечений между группами не было (0,3 против 0,6 события на 100 человеко-лет соответственно). Клинически значимые некрупные кровотечения отмечены только при возобновлении приема антикоагулянта (1,1 случая на 100 человеко-лет).

Отдельно была проанализирована суммарная частота рецидивов проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА с симптомами и смерти от ТГВ/ТЭЛА у различных категорий пациентов со стойкой нормальной концентрацией D-димера, которые не получали антикоагулянты. Она оказалась ожидаемо высокой при исходно неспровоцированном проксимальном ТГВ нижних конечностей / ТЭЛА (8,4 случая на 100 человеко-лет), что указывает на преждевременность отмены лечения антикоагулянтами и ненадежность учета концентрации D-димера в крови как критерия низкого риска рецидива у этой группы пациентов (по крайней мере, в ближайшие 1–2 года после единственного эпизода с симптомами).

Частота рецидивов после отмены антикоагулянтов при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови в случаях, когда единственный эпизод проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА возник на фоне малых транзиторных факторов риска (небольшие хирургические вмешательства, беременность или послеоперационный период, гормональная терапия, длительное путешествие, небольшая травма или повреждение нижней конечности, сниженная подвижность, госпитализация с нехирургическим заболеванием, другие

заболевания) тоже оказалась достаточно высокой и составляла 2,5 случая на 100 человеко-лет. На фоне более низкой частоты рецидивов венозных тромбэмболических осложнений при возобновлении приема перорального антикоагулянта при повышении концентрации D-димера (0,9 случая на 100 человеко-лет) эта находка свидетельствует в пользу длительного (более 1 года) сохранения опасности рецидива у подобных пациентов и целесообразности продления их лечения антикоагулянтами, несмотря на стойкую нормальную концентрацию D-димера после 1 года антикоагулянтной терапии. К сожалению, это сравнительно небольшое исследование не дает возможности надежно оценить частоту рецидивов после отмены как минимум годового лечения антикоагулянтами при стойкой нормальной концентрации D-димера у пациентов с отдельными транзиторными факторами риска, значение которых может быть различным.

Частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА после отмены как минимум годового лечения антикоагулянтами при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови была ожидаемо наиболее высокой у пациентов 51 года – 74 лет (8,9 случая на 100 человеко-лет), а также у мужчин (8,1 случая на 100 человеко-лет). Однако и в более молодом возрасте и у женщин она была выше, чем при возобновлении приема апиксабана в уменьшенной дозе (3,6 и 4,3 против 0,9 случая на 100 человеко-лет соответственно).

Таким образом, в исследовании APIDULCIS получена новая информация, важная для принятия решений о длительности применения антикоагулянтов после первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА.

1. Подтверждено, что отменять антикоагулянты через 1 год после первого

(единственного) неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА нельзя даже при стойкой нормальной концентрации D-димера в крови.

2. Показано, что частота рецидивов после первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, спровоцированного малым транзитным фактором риска, достаточно высока даже после как минимум годового лечения антикоагулянтами и стойко нормальной концентрации D-димера в крови после их отмены.

3. Показано, что нормальную концентрацию D-димера в течение 2 мес. после отмены как минимум годового лечения антикоагулянтами нельзя использовать для принятия решения об их безопасной отмене у пациентов, перенесших первый (единственный) эпизод проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА, возникший без воздействия выявляемых факторов риска или ассоциированный с малыми транзитными факторами риска.

4. Подтверждена эффективность и безопасность уменьшенной дозы апиксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) при продленном лечении первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА.

### **ТРОМБОЗ ПОДКОЖНЫХ ВЕН**

Стандартным подходом к лечению тромбоза подкожных вен нижних конечностей с повышенным риском его перехода в глубокую венозную систему является использование антикоагулянтов в течение 45 суток [13]. Однако известно, что у части пациентов рецидивы происходят и позднее – после отмены лечения антикоагулянтами [14–16]. В настоящее время не ясно, стоит ли индивидуализировать длительность использования антикоагулянтов после тромбоза

поверхностных вен нижних конечностей, а если да, то как это делать. В частности, стоит ли продлевать лечение у отдельных категорий пациентов, например, до 3 мес., а если да, то какие особенности при этом нужно учитывать. Роль D-димера в оценке риска рецидива тромбоза подкожных вен и длительности использования антикоагулянтов у этой категории пациентов не ясна.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом очевидно, что нормальная для данного диагностикума концентрация D-димера в крови после отмены антикоагулянта после первого (единственного) эпизода проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА не гарантирует отсутствия рецидива. По имеющимся данным ожидаемая частота ошибок в этих случаях может превышать 3% в течение ближайшего года. Приемлемость такой неопределенности будет зависеть от клинической ситуации – возможных последствий очередного ТГВ/ТЭЛА у конкретного пациента, риска кровотечений при продолжении использования антикоагулянтов, предпочтений самого пациента.

Данные о роли оценки концентрации D-димера в крови при длительном лечении антикоагулянтами получены преимущественно на пациентах, перенесших первый неспровоцированный эпизод проксимального ТГВ нижних конечностей и (или) ТЭЛА (когда опасность рецидива сохраняется на протяжении многих лет) при отмене антикоагулянта после относительно непродолжительного лечения (от 5 мес. до примерно 1,5 лет). Сохраняется надежда, что у пациентов с меньшим риском рецидива, а также в более отдаленные сроки после эпизода ТГВ/ТЭЛА, когда вероятность повторения тромбоза уменьшается, частота ошибочного отнесения пациентов в группу низкого риска



будет меньше. Хотелось бы также иметь более детальную информацию о роли D-димера у различных категорий пациентов (при различных преходящих или сохраняющихся внешних и внутренних факторах, способствовавших возникновению ТГВ/ТЭЛА, в разные сроки после исходного эпизода, при разных особенностях распространения и эволюции

венозного тромбоза). Неясна также роль D-димера в определении длительности лечения тромбоза подкожных вен нижних конечностей. Очевидно, все это может стать предметом дальнейших исследований.

Поступила / Received 11.11.2022

Поступила после рецензирования / Revised 25.11.2022

Принята в печать / Accepted 28.11.2022

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). *Флебология*. 2015;9(4-2):1–51. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>. Bokeria L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutyunov G.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya*. 2015;9(4-2):1–51. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>.
2. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. et al. 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
3. Ortel T.L., Neumann I., Ageno W., Beyth R., Clark N.P., Cuker A. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv*. 2020;4(19):4693–4738. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001830>.
4. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B., Bounameaux H., Doerschug K., Geersing G.J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021; 160(6):e545–e608. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.055>.
5. Mazzolai L., Ageno W., Alatri A., Bauersachs R., Becattini C., Brodmann M. et al. Second consensus document on diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: updated document elaborated by the ESC Working Group on aorta and peripheral vascular diseases and the ESC Working Group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(8):1248–1263. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab088>.
6. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N., Bauersachs R., Bellmunt-Montoya S., Black S.A. et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 Clinical Practice Guidelines on the Management of Venous Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2021;61(1):9–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.09.023>.
7. Prins M.H., Lensing A.W.A., Prandoni P., Wells P.S., Verhamme P., Beyer-Westendorf J. et al. Risk of recurrent venous thromboembolism according to baseline risk factor profiles. *Blood Adv*. 2018;2(7):788–796. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018017160>.
8. Palareti G., Cosmi B., Legnani C., Tosetto A., Brusi C., Iorio A. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med*. 2006;355(17):1780–1789. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054444>.
9. Cosmi B., Legnani C., Tosetto A., Pengo V., Ghirarduzzi A., Testa S. et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010;115(3):481–488. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-08-237354>.
10. Rodger M.A., Le Gal G., Anderson D.R., Schmidt J., Pernod G., Kahn S.R. et al. Validating the HERD002 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ*. 2017;356:j1065. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1065>.
11. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699–708. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207541>.
12. Palareti G., Poli D., Ageno W., Legnani C., Antonucci E., Bucherini E. et al. D-dimer and reduced dose apixaban for extended treatment after unprovoked venous thromboembolism: the Apidulcis study. *Blood Adv*. 2022;bloodadvances.2022007973. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2022007973>.

13. Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Илюхин Е.А., Лобастов К.В., Чаббаров Р.Г., Париков М.А. и др. Диагностика и лечение тромбоза поверхностных вен конечностей. Рекомендации Ассоциации флебологов России. *Флебология*. 2019;13(2):78–97. <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>.  
Stoyko Yu.M., Kirienko A.I., Ilyukhin E.A., Lobastov K.V., Chabbarov R.G., Parikov M.A. et al. Diagnostics and Treatment of Superficial Trombophlebitis. Guidelines of the Russian Phlebological Association. *Flebologiya*. 2019;13(2):78–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20191302178>.
14. Decousus H., Prandoni P., Mismetti P., Bauersachs R.M., Boda Z., Brenner B. et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1222–1232. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912072>.
15. Cosmi B., Filippini M., Tonti D., Avruscio G., Ghirarduzzi A., Bucherini E. et al. A randomized double-blind study of low-molecular-weight heparin (parnaparin) for superficial vein thrombosis: STEFLUX (Superficial ThromboEmbolic and Fluxum). *J Thromb Haemost*. 2012;10(6):1026–1235. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04727.x>.
16. Beyer-Westendorf J., Schellong S.M., Gerlach H., Rabe E., Weitz J.I., Jersemann K. et al. Prevention of thromboembolic complications in patients with superficial-vein thrombosis given rivaroxaban or fondaparinux: the open-label, randomised, non-inferiority SURPRISE phase 3b trial. *Lancet Haematol*. 2017;4(3):e105–e113. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(17\)30014-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(17)30014-5).

**Информация об авторе:**

**Явелов Игорь Семенович**, д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины; 101000, Россия, Москва, Петроверигский переулок, д. 10; [IYavelov@gnicpm.ru](mailto:IYavelov@gnicpm.ru)

**Information about the author:**

**Igor S. Yavelov**, Dr. Sci. (Med.), Head of Department, Department of Fundamental and Clinical Problems of Thrombosis in Non-communicable Diseases, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine; 10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russia; [IYavelov@gnicpm.ru](mailto:IYavelov@gnicpm.ru)