

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У БОЛЬНЫХ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ: МЕТА-АНАЛИЗ

В.И. Петров, О.В. Шаталова\*, В.С. Горбатенко, О.Н. Смушева, А.С. Маслаков

Волгоградский государственный медицинский университет  
400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

**Цель.** Анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) в сравнении со стандартной терапией венозных тромбозэмболических осложнений (ВТЭО).

**Материал и методы.** Выполнен мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA)».

**Результаты.** Для выполнения мета-анализа включено 5 РКИ. Эффективность НОАК по сравнению с традиционной терапией ВТЭО сопоставима: (отношение рисков [ОР]=0,93; 95% доверительный интервал [95% ДИ] 0,77-1,12; p=0,44). Частота развития повторного тромбоза (ОР=0,82; 95% ДИ 0,63-1,08; p=0,16) и тромбоза глубоких вен ± фатальная или нефатальная тромбоземболия легочной артерии (ОР=1,06; 95% ДИ 0,81-1,40; p=0,66) также сопоставима в группах сравнения. Мета-анализ безопасности НОАК свидетельствует о значимом снижении риска развития массивного кровотечения в сравнении со стандартной терапией (ОР=0,54; 95% ДИ 0,42-0,69; p<0,00001). Частота развития всех кровотечений на фоне приема НОАК значимо меньше (ОР=0,70; 95% ДИ 0,51-0,95; p=0,02). Летальность от всех причин сопоставима (ОР=0,93; 95% ДИ 0,76-1,13; p=0,46).

**Заключение.** НОАК по сравнению со стандартной терапией не уступают по эффективности, при этом являются более безопасными лекарственными препаратами в лечении ВТЭО.

**Ключевые слова:** рандомизированные контролируемые исследования, мета-анализ, новые пероральные антикоагулянты, венозные тромбозэмболические осложнения.  
**Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2016;12(1):31-39**

## Efficacy and safety of the new oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolic complications: meta-analysis

V.I. Petrov, O.V. Shatalova\*, V.S. Gorbatenko, O.N. Smuseva, A.S. Maslakov  
Volgograd State Medical University, Pavshikh Bortsov pl. 1, Volgograd, 400131 Russia

**Aim.** Analysis of the efficacy and safety of the new oral anticoagulants (NOACs) in the management of venous thromboembolism (VTE).

**Material and methods.** This meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) was made in accordance with the instructions "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (PRISMA)".

**Results.** The meta-analysis included 5 RCTs. NOACs were as effective as vitamin K antagonists (VKAs) in preventing recurrent symptomatic VTE (RR=0.93; 95% CI 0.77-1.12; p=0.44). The incidence of recurrent thrombosis (RR=0.82; 95% CI 0.63-1.08; p=0.16) and deep vein thrombosis ± fatal or nonfatal pulmonary embolism (RR=1.06; 95% CI 0.81-1.40; p=0.66) was comparable in the groups of comparison. Meta-analysis of the safety of the NOACs suggested significant reduction of risk of major bleeding as compared with standard therapy (RR=0.54; 95% CI 0.42-0.69; p<0.00001). The incidence of all types of bleeding was significantly lower with NOACs (RR=0.70; 95% CI 0.51-0.95; p=0.02). All-cause mortality rate was comparable between the groups (RR=0.93; 95% CI 0.76-1.13; p=0.46).

**Conclusions.** NOACs are as effective as the standard therapy, at that they are much safer in VTE treatment.

**Key words:** randomized clinical trials, meta-analysis, new oral anticoagulants, venous thromboembolism.

**Ration Pharmacother Cardiol 2016;12(1):31-39**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shov\_med@mail.ru

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен и тромбоземболию легочных артерий (ТЭЛА) являются одной из важнейших проблем здравоохранения и медицины в целом из-за высокой распространенности и весомого вклада в заболеваемость и смертность населения. Ежегодно в общей популяции регистрируют 50-70 случаев ВТЭО на 100000 населения, притом в пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается и может достигать 200-500 случа-

ев. Эпизоды ТЭЛА возникают с частотой 35-40 на 100000 населения в год [1]. Исследования, проведенные в США и Европе, показали, что ежегодно ВТЭО поражают более чем 600000 человек в США [2] и более 1 млн. европейцев [3]. В Российской Федерации когорты «венозных» пациентов увеличивается на 90-100 тыс пациентов в год [1]. Кроме того, ВТЭО стоят на третьем месте в структуре смертности после инфаркта и инсульта [4], ежегодно являясь причиной смерти приблизительно 300000 и 450000 жителей США и Европы, соответственно [2,3].

Пациенты, перенесшие клинически значимый ТГВ, имеют высокий риск рецидива ВТЭО (включая фатальную и нефатальную ТЭЛА), который сохраняется на протяжении длительного времени. Частота возникновения рецидивирующих ВТЭО увеличивается с 17,5% в течение первых двух лет после перенесенного ТГВ до 24,6% через пять и до 30,3% через восемь лет [5]. Антикоагулянтная терапия является основой лечения ТГВ,

Сведения об авторах:

**Петров Владимир Иванович** – д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии и клинической аллергологии факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ  
**Шаталова Ольга Викторовна** – к.м.н., ассистент той же кафедры  
**Горбатенко Владислав Сергеевич** – аспирант той же кафедры  
**Смушева Ольга Николаевна** – д.м.н., доцент той же кафедры  
**Маслаков Александр Сергеевич** – аспирант той же кафедры

которая показана всем пациентам при отсутствии противопоказаний [1,6]. Основная цель продолжительного приема АВК в течение 3-6 мес и более – это профилактика возможных рецидивов ВТЭО [7]. Несмотря на наличие рекомендаций по лечению и профилактике ВТЭО, терапия ВТЭО является недостаточно оптимальной и имеет ряд недостатков, доказательством чего является тот факт, что после прекращения лечения частота рецидивов остается высокой [5]. Из непрямых антикоагулянтов в настоящее время наиболее широко используется варфарин. Этот препарат с успехом применяется уже почти 60 лет, и его эффективность в предотвращении тромбоэмболических событий подтверждена рядом клинических исследований [7]. Однако использование варфарина вызывает определенные трудности в клинической практике вследствие его медленного начала действия, непредсказуемой фармакокинетики и фармакодинамики, узкого терапевтического коридора, значительной вариабельности индивидуального ответа и множественного взаимодействия с лекарственными средствами и продуктами питания [8].

Наличие трудностей в стандартной антикоагулянтной терапии привело к созданию новых пероральных антикоагулянтов, которые оказывают избирательное блокирующее действие на ключевые ферменты коагуляционного каскада – фактор IIa (тромбин) или фактор Ха. Эти препараты отличаются от антагонистов витамина К (АВК) улучшенной фармакокинетикой и фармакодинамикой, минимальным межлекарственным взаимодействием и отсутствием необходимости регулярного лабораторного контроля. В настоящее время опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов (НОАК) в лечении ВТЭО, которые легли в основу данного анализа.

Цель исследования: провести анализ эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов в сравнении со стандартной терапией ВТЭО.

## Материал и методы

Методология проведения данного этапа исследования выполнена в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и мета-анализа (PRISMA)» [9].

## Источник данных и поиск

В поисковых системах PubMed, Embase, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) был проведен поиск по ключевым словам: рандомизированное контролируемое исследование, клиническое испытание, ривароксабан, дабигатран, апиксабан, ВТЭО, новые пероральные антикоагулянты, новые пероральные антикоагулянты, randomized controlled trials (RCTs), Rivaroxaban, Dabigatran, Apixaban, Deep Vein

Thrombosis, new oral anticoagulants (NOAs). Ограничения по дате и языку публикаций отсутствовали. Списки литературы проверялись вручную, а электронные архивы клинических исследований [ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrial.gov> [accessed April 2015]. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx> [accessed April 2015].] использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме.

## Отбор исследований

Исследования, включенные в мета-анализ, должны были удовлетворять следующим критериям: РКИ с оценкой эффективности и безопасности НОАК у больных ВТЭО в сравнении с традиционной терапией. Найденные исследования анализировались по следующим критериям: дизайн, число и характеристики включенных пациентов, вероятность систематических ошибок.

## Основные критерии оценки

Главной конечной точкой эффективности являлась комбинация «ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА».

В качестве основной конечной точки безопасности служило число массивных кровотечений. Для всех отобранных исследований определение массивных кровотечений было универсальным и соответствовало критериям, предложенным Международным обществом по тромбозу и гемостазу.

## Риск системной ошибки

Риск системной ошибки и качество методологии включенных в анализ исследований оценивались с помощью разработанного организацией «Кокрановское Сотрудничество» инструмента оценки риска системной ошибки на основе принципов Кокрановского руководства по систематическим обзорам медицинских вмешательств [The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <http://www.cochrane-handbook.org> [accessed April 2015]]. Общий риск системной ошибки определялся по следующим критериям: генерация случайной последовательности, сокрытие распределения, маскировка данных об используемых материалах для пациента и медицинского персонала, маскировка оценки исхода и неполные данные об исходе. Исследования, в которых риск по всем пяти критериям оставался низким, были классифицированы как исследования с низким риском системной ошибки. Исследования, в которых риск по какому-либо критерию был неясным или высоким, классифицировались как исследования с неясным или высоким риском системной ошибки.

Для синтеза количественных данных использовалось программное обеспечение RevMan (Review Manager

/Cochrane Collaboration/). Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью Q-теста на основе  $\chi^2$ .  $p > 0,100$  в Q-тесте указывало на отсутствие существенной неоднородности исследований [10]. Если существенной неоднородности не обнаруживалось, то обобщенные отношения рисков (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) рассчитывались с помощью модели постоянных эффектов (метод Мантеля-Хэнзеля) [11]. В противном случае для вычисления обобщенных ОР использовалась модель случайных эффектов (метод Дер Симониана и Ларда) [12]. Степень неоднородности измерялась при помощи статистического [13] индекса  $I^2$ . Значение  $I^2$  меньше 25% соответствовало низкому уровню неоднородности,  $I^2$  в диапазоне от 25 до 50% считалось показателем умеренной неоднородности, а  $I^2$  больше 50% отражало высокую неоднородность. Достоверность обобщенных ОР определялась в соответствии с Z-тестом; при этом значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## Результаты и обсуждение

Для проведения мета-анализа выполнен поиск по ключевым словам. Найдено 1746 систематических обзоров, посвященных новым пероральным антикоагулянтам. 1537 работ были удалены после прочтения названия и резюме. Более тщательной оценке подвергнуто 209 обзоров, из них только 15 работ посвящены новым пероральным антикоагулянтам в лечении ВТЭО (рис. 1).

В соответствии с критериями включения для выполнения мета-анализа включено 5 РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов для профилактики и лечения ВТЭО:

1. EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis);
2. EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism);
3. RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism);
4. RE-COVER II (Dabigatran Etxilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Thromboembolism);
5. AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy).

EINSTEIN-DVT (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Deep Vein Thrombosis) – многоцентровое рандомизированное открытое исследование со слепой оценкой, управляемое по событиям, предпринимаемое с целью доказательства, что монотерапия ривароксабаном не уступает стандартной терапии у пациентов острым ТГВ. В исследование включено 3449 (1731/1718) пациентов с острым симптомным проксимальным ТГВ, без сопутствующей симптомной ТЭЛА, подписавшие информированное согласие; продолжительность наблюдения 3, 6 и 12 мес [14].

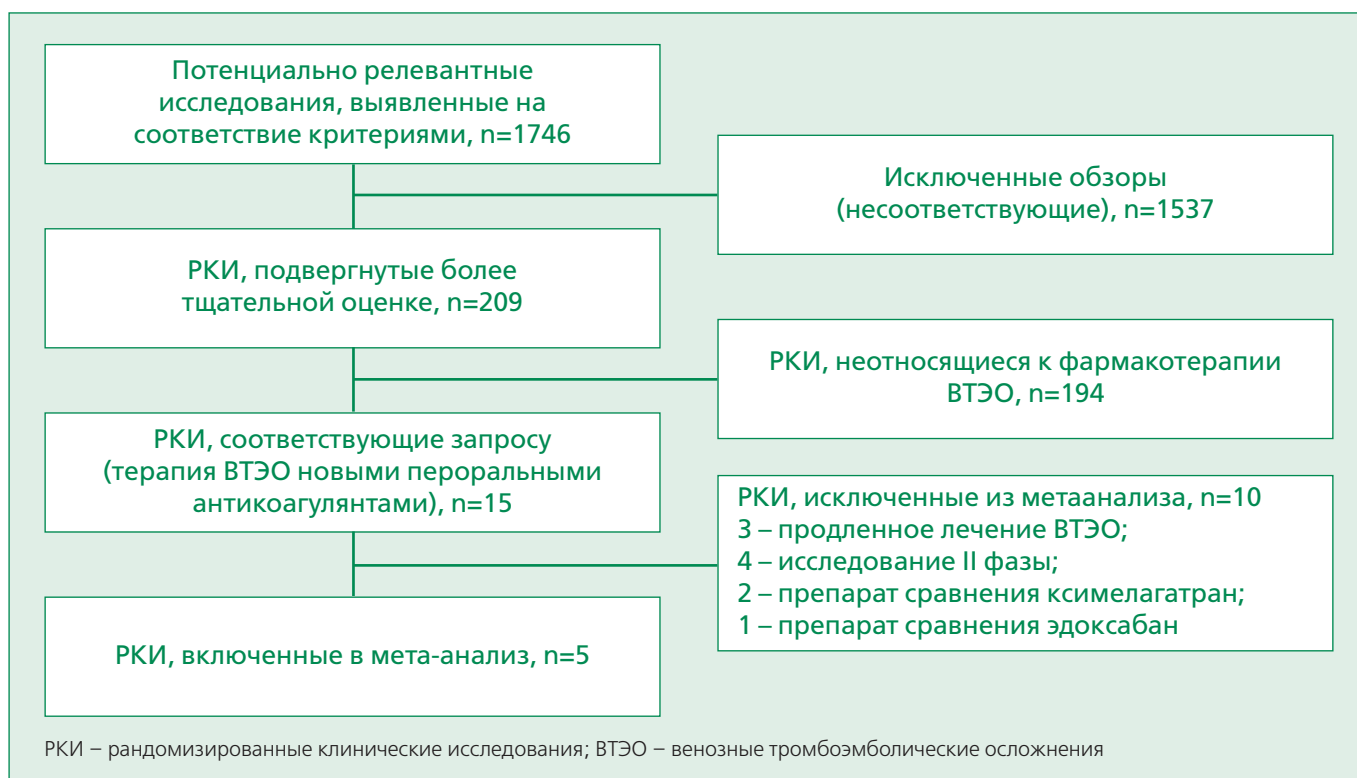


Рисунок 1. Блок-схема PRISMA для данного исследования

EINSTEIN-PE (Oral Direct Factor Xa Inhibitor Rivaroxaban in Patients With Acute Symptomatic Pulmonary Embolism) – многоцентровое рандомизированное открытое исследование со слепой оценкой, управляемое по событиям, предпринимаемое с целью доказательства того, что монотерапия ривароксабаном не уступает стандартной терапии у пациентов с острой ТЭЛА, как имевших ТГВ с клиническими проявлениями, так и без него. В исследование включено 4833 (2420/2413); продолжительность наблюдения 3, 6 и 12 мес [15].

RE-COVER (Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism) – самое первое международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование, не уступающее контролю, которое было проведено с целью изучения эффективности и безопасности дабигатрана в лечении ВТЭО. В исследование было включено 2539 (1274/1265) пациента; продолжительность наблюдения 6 мес [16].

RE-COVER II (Dabigatran Etxilate versus Warfarin for 6 m Treatment for Acute Symptomatic Venous Throm-

boembolism) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое с двойной имитацией исследование. В исследование было включено 2568 (1279/1289) пациентов с ВТЭО; продолжительность наблюдения 6 мес [17].

AMPLIFY (Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-Line Therapy) – международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами с целью изучения эффективности и безопасности апиксабана в лечении ВТЭО. В исследование включено 5395 (2691/2704) пациентов с ВТЭО продолжительность наблюдения 6 мес [18]. Включенные в мета-анализ РКИ представлены в табл. 1.

Методологическое качество (табл. 2) РКИ может значительно смещать оценки показателей эффективности и безопасности, а также существенно влиять на достоверность полученных результатов.

Выполнение мета-анализа сопряжено с анализом риска возникновения систематической ошибки. Анализ подверглись следующие компоненты дизайна вклю-

Таблица 1. Рандомизированные клинические исследования, включенные в мета-анализ

Исследование	EINSTEIN-DVT (n=3449)	EINSTEIN-PE (n=4833)	RE-COVER (n=2539)	RE-COVER II (n=2568)	AMPLIFY (n=5395)
Дизайн	открытое	открытое	двойное слепое	двойное слепое	двойное слепое
Препарат	ривароксабан	ривароксабан	дабигатран	дабигатран	апиксабан
Доза изучаемого препарата	15 мг 2 р/сут 21 день, затем 20 мг/сут 1 р/сут	15 мг 2 р/сут 21 день, затем 20 мг/сут 1 р/сут	150 мг 2 р/сут 6 мес после парентеральных антикоагулянтов ≥5 сут	150 мг 2 р/сут 6 мес после парентеральных антикоагулянтов ≥11 сут	10 мг 2 р/сут, далее 5 мг 2 р/сут
Терапия сравнения	Эноксапарин/ варфарин	Эноксапарин/ варфарин	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов ≥5 суток	Варфарин после парентеральных антикоагулянтов ≥11 суток	Эноксапарин/ варфарин
Критерии включения	ТГВ	ТЭЛА±ТГВ	ВТЭО	ВТЭО	ВТЭО
Длительность исследования	3,6,12 мес	3,6,12 мес	6 мес	6 мес	6 мес

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозы с осложнениями

Таблица 2. Оценка методологического качества, включенных исследований

Исследования	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	RE-COVER	RE-COVER II	AMPLIFY
Рандомизация	да	да	да	да	да
Скрытие процесса рандомизации	да	да	да	да	да
Ослепление	нет	нет	да	да	да
Использование «анализа по намерению лечить»	да	да	да	да	да
Сопоставимость исходных характеристик	да	да	да	да	да
Риск систематической ошибки	высокий	высокий	низкий	низкий	низкий

ченных РКИ: 1) методы рандомизации; 2) сокрытие результатов рандомизации; 3) «ослепление» пациентов, медперсонала, исследователей, оценивающих исходы; 4) восполнение недостающих данных; 5) представление результатов; 6) сопоставимость исходных характеристик в исследуемой и контрольной группах. Во всех включенных исследованиях подробно описана процедура рандомизации. В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE ослепление пациентов и врачей не предполагалось. Подобная методологическая особенность в исследованиях повышает вероятность систематической ошибки дизайна. При изучении всех пре-

паратов использовался анализ «по намерению лечить», а также адекватные методы восполнения недостающих данных, поэтому родственные систематическая ошибка выбывания и ошибка из-за неполноты данных об исходе в них маловероятны. Анализ исходных характеристик показал, что во всех исследованиях они являются сопоставимыми в исследуемой и контрольной группах. При оценке домена «представления результатов» во всех РКИ опубликованы данные по эффективности и безопасности применения НОАК при ВТЭО.

Таким образом, низкий риск возникновения систематической ошибки имеется в РКИ RE-COVER и RE-COV-

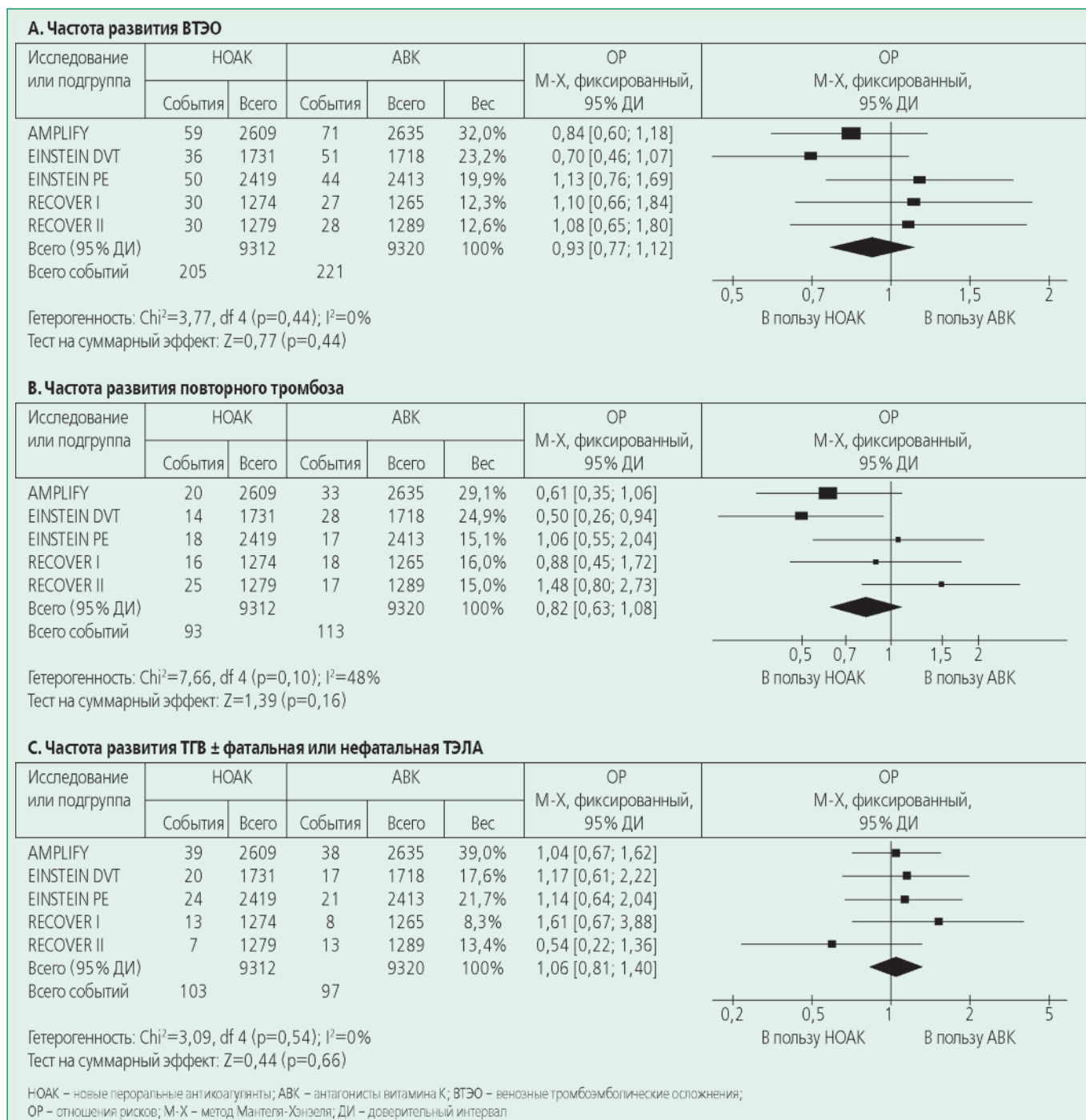


Рисунок 2. Эффективность НОАК в лечении ВТЭО

ER II, оценивающих эффективность и безопасность дабигатрана у пациентов с ВТЭО, а также в исследовании AMPLIFY, оценивающих эффективность и безопасность апиксабана у пациентов с ВТЭО. Высокий риск систематической ошибки – в исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, оценивающих эффективность и безопасность ривароксабана у пациентов с ВТЭО.

В РКИ исходно было включено от 3% до 9% пациентов с онкологическими заболеваниями, верифицированными до включения в исследования. Средний возраст включенных пациентов составил 56 лет. Исходные

характеристики включенных в РКИ пациентов представлены в табл. 3.

При выполнении мета-анализа оценены следующие конечные точки эффективности: ВТЭО, повторный тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочных артерий. Анализ данных РКИ показал (рис. 2А), что эффективность традиционной терапии и НОАК сопоставима [OR=0,93; 95% ДИ (0,77-1,12); p=0,44]. Значимого преимущества НОАК по данным мета-анализа не получено. Аналогичные результаты (рис. 2В) получены при оценке частоты развития повторного тромбоза

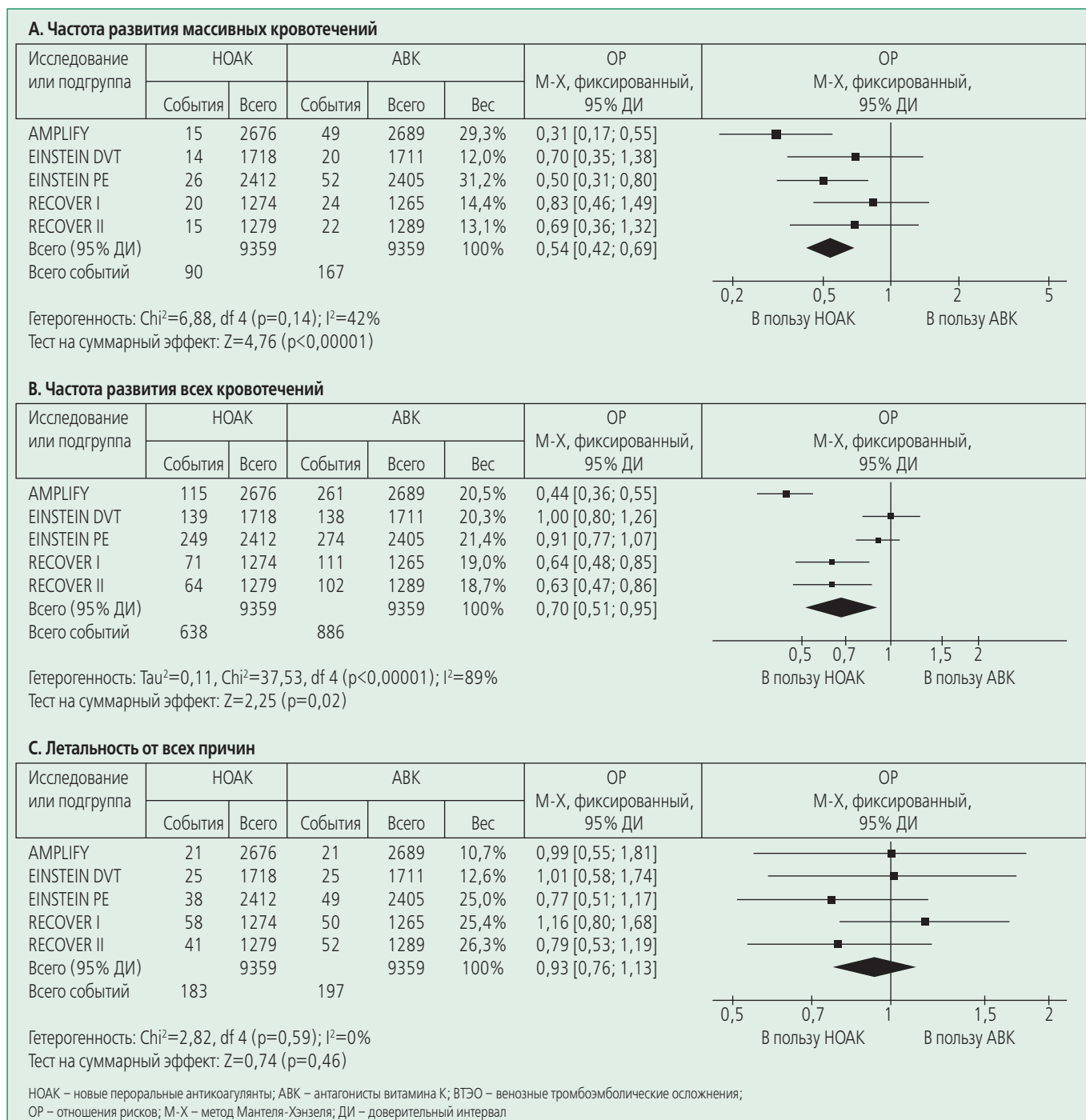


Рисунок 3. Безопасность НОАК в лечении ВТЭО

Таблица 3. Исходные характеристики пациентов, включенных в РКИ

РКИ	Дабигатран		Ривароксабан		Апиксабан
	RECOVER (n=2539)	RECOVER-II (n=2589)	EINSTEIN-DVT (n=3449)	EINSTEIN-PE (n=4833)	AMPLIFY (n=5395)
Средний возраст, лет	55	56	56	58	56
Средний вес, кг	83	81	82	83	85
Мужчин, %	58	61	57	53	59
Злокачественное новообразование, %	5	4	6	5	3
ВТЭО в анамнезе, %	26	18	19	20	16
INT, %	60	57	58	63	61

ВТЭО – венозные тромбозы; INT – время нахождения в «терапевтическом окне»

[OR=0,82; 95% ДИ (0,63-1,08); p=0,16] и комбинации ТГВ ± фатальная или нефатальная ТЭЛА [OR=1,06; 95% ДИ (0,81-1,40); p=0,66] (рис. 2С). Результат мета-анализа не позволяет говорить о преимуществе той или иной медицинской технологии.

Главной первичной конечной точкой безопасности всех РКИ была комбинированная точка, состоящая из большого кровотечения или клинически значимого небольшого кровотечения. Вторичные конечные точки включали общую смертность, острые сосудистые катастрофы (острый коронарный синдром, ишемический инсульт, транзиторную ишемическую атаку и системную эмболию), а также летальность. НОАК значимо (рис. 3А) снижали риск развития массивного кровотечения в сравнении со стандартной терапией [OR=0,54; 95% ДИ

(0,42-0,69); p<0,00001]. Частота развития всех кровотечений (рис. 3В) на фоне приема НОАК достоверно меньше [OR=0,70; 95% ДИ (0,51-0,95); p=0,02]. Летальность от всех причин (рис. 3С) была сопоставимой [OR=0,93; 95% ДИ (0,76-1,13); p=0,46].

Анализ чувствительности (табл. 4) проводился с цензурированием результатов исследований ривароксабана, поскольку в РКИ EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE риск возникновения систематической ошибки был высоким. Данный анализ чувствительности РКИ RECOVER, RECOVER-II и AMPLIFY подтвердил, что НОАК снижают частоту возникновения комбинации клинически значимых кровотечений в сравнении с традиционной терапией. Значимое снижение частоты рецидива тромбоза глубоких вен показано при выполнении анализа чув-

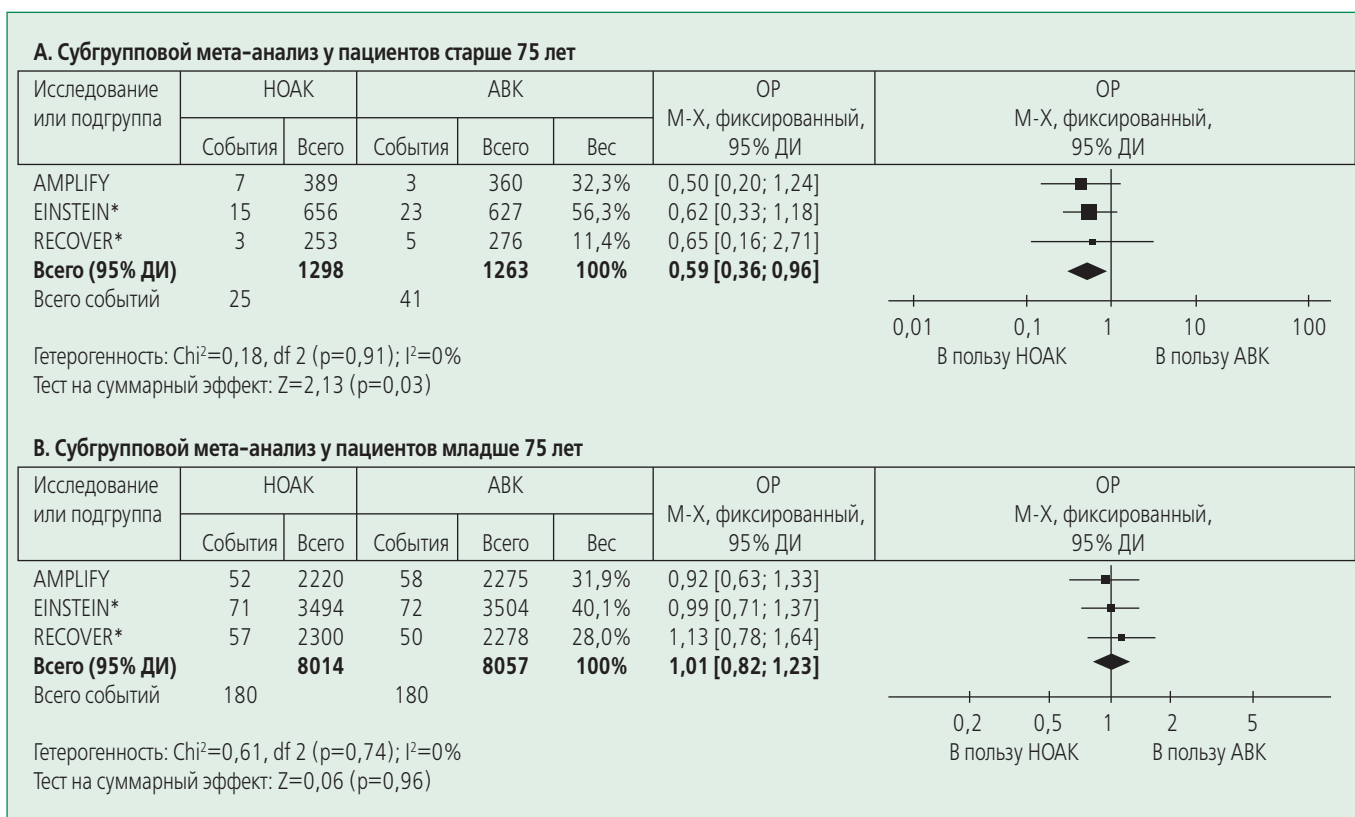
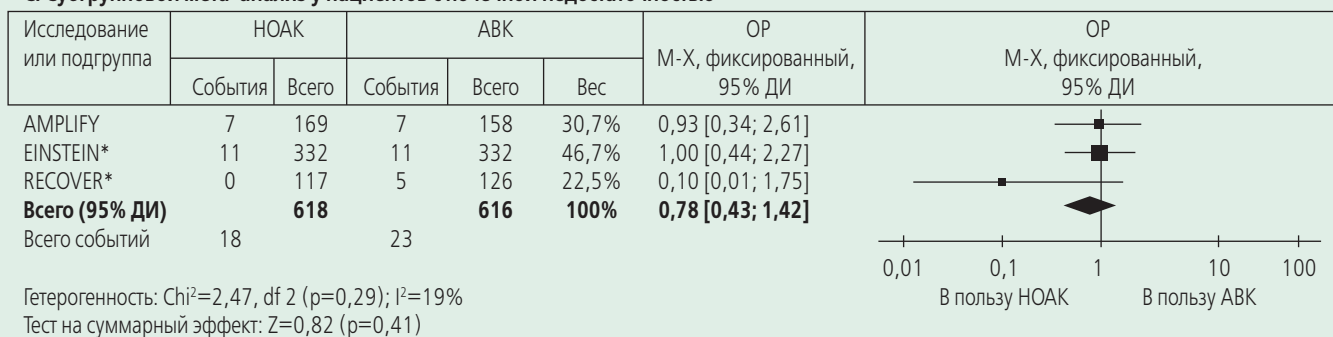
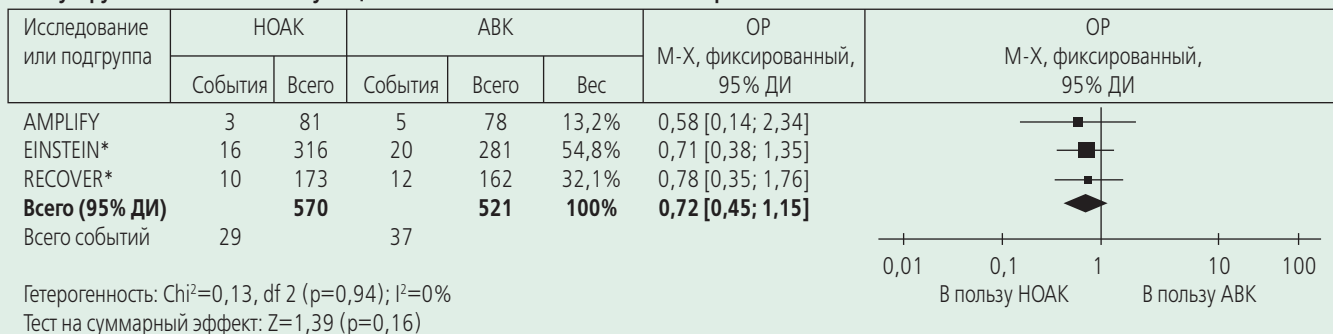


Рисунок 4. Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО (А, В)

**С. Субгрупповой мета-анализ у пациентов с почечной недостаточностью**



**D. Субгрупповой мета-анализ у пациентов со злокачественными новообразованиями**



**E. Частота всех кровотечений у пациентов со злокачественными новообразованиями**

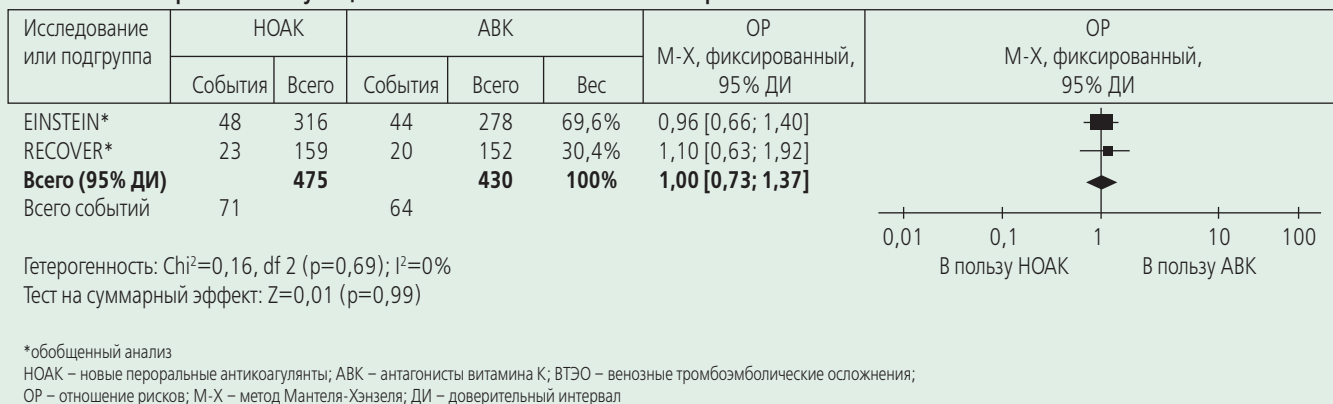


Рисунок 4 (продолжение). Субгрупповой мета-анализ эффективности и безопасности НОАК в лечении ВТЭО (С, D, E)

Таблица 4. Анализ чувствительности эффективности и безопасности НОАК при лечении ВТЭО

Конечные точки	RECOVER, RECOVER-II и AMPLIFY	EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и AMPLIFY
ВТЭО	ОР 0,90; 95% ДИ (0,74-1,22); $p=0,68$	ОР 0,87; 95% ДИ (0,70-1,09); $p=0,23$
ТГВ	ОР 0,92; 95% ДИ (0,54-1,55); $p=0,75$	ОР 0,67; 95% ДИ (0,47-0,95); $p=0,02$
ТЭЛА	ОР 1,01; 95% ДИ (0,70-1,44); $p=0,97$	ОР 1,09; 95% ДИ (0,80-1,49); $p=0,57$
Массивные кровотечения	ОР 0,56; 95% ДИ (0,30-1,03); $p=0,06$	ОР 0,45; 95% ДИ (0,33-0,62); $p<0,00001$
Комбинация кровотечений	ОР 0,55; 95% ДИ (0,43-0,71); $p<0,00001$	ОР 0,74; 95% ДИ (0,46-1,20); $p=0,22$
Летальность	ОР 0,89; 95% ДИ (0,67-1,19); $p=0,43$	ОР 0,91; 95% ДИ (0,72-1,14); $p=0,40$

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии; ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения;  
ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал



ствительности РКИ EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE и AMPLIFY. Также подтверждены данные по безопасности в отношении снижения частоты массивных кровотечений.

По результатам субгруппового анализа НОАК значимо (рис. 4А) снижают частоту ВТЭО у пациентов старше 75 лет. В то же время у пациентов младше 75 лет не было выявлено достоверных различий (рис. 4В) в снижении повторных ВТЭО. При выполнении субгруппового анализа в группе пациентов с почечной недостаточностью (рис. 4С) не было выявлено статистически значимых различий между НОАК и стандартной терапией. При выполнении субгруппового анализа в группе пациентов с онкологическими заболеваниями выявлена сопоставимая эффективность и безопасность НОАК и стандартной терапии (рис. 4D; рис. 4E).

Проведенный мета-анализ пяти РКИ, включавший в общей сложности 18784 пациента, показал, что НОАК по сравнению со стандартной терапией ВТЭО не уступают по эффективности, и при этом превосходят по безопасности.

Анализ данных РКИ показал, что эффективность традиционной терапии и НОАК сопоставима. При оценке частоты развития повторного тромбоза получены аналогичные результаты. Анализ безопасности свидетельствует о статистически значимом снижении риска кровотечений в случае применения НОАК по сравнению с эноксапарином и АВК. При этом в наибольшей степени снижалась частота самых тяжёлых кровотечений – внутримозговых и желудочно-кишечных [14,15,17,19].

## Заключение

Эффективность новых пероральных антикоагулянтов по сравнению со стандартной терапией ВТЭО сопоставима, при этом НОАК являются более безопасными лекарственными препаратами в лечении ВТЭО.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература

1. Savelyev VS, Chazov EI, Gusev EI, et al. The Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic events. *Flebologija* 2010; 4: 1-40. In Russian (Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмобических осложнений. *Флебология* 2010; 4: 1-40).
2. Heit J., Cohen A., Anderson F. et al. Estimated annual number of incident and recurrent, non-fatal and fatal venous thromboembolism (VTE) events in the US. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2005; 106: Abstract 910.
3. Cohen A., Agnelli G., Anderson F. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98: 756-64.
4. Spencer F., Emery C., Lessard D. et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 722-7.
5. Cohen A., Dobromirski M. The use of rivaroxaban for short- and long-term treatment of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2012; 107 (6): 1035-43.
6. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology, 2014
7. Kearon C., Akl E., Comerota A. 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 2): S419-94.
8. 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 ed). *Chest* 2008; 133: S160-98.
9. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open Med* 2009; 3: 123-30.
10. Lau J., Ioannidis J.P., Schmid C.H. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med* 1997; 127: 820-6.
11. Mantel N., Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959; 22: 719-48.
12. DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
13. Higgins J.P., Thompson S.G. Quantifying heterogeneity in a metaanalysis. *Stat Med* 2002; 21: 1539-58.
14. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-510.
15. The EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-97.
16. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-52.
17. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129:764-72.
18. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369 (9): 799-808.
19. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis Journal* 2013; 11:21.

Поступила: 28.11.2015  
Принята в печать: 02.02.2016