

Обзорная статья / Review article

Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов при имплантированном кава-филт্রে: систематический обзор литературы и метаанализ

И.В. Счастливцев, <https://orcid.org/0000-0002-1306-1502>, schastlivtsev.ilya@gmail.comВ.В. Козлова, <https://orcid.org/0009-0005-3594-3433>, v.v.kozlova25@gmail.comА.Б. Барганджия, <https://orcid.org/0000-0003-3757-8861>, astandasofiya@gmail.comК.В. Лобастов , <https://orcid.org/0000-0002-5358-7218>, lobastov_kv@mail.ru

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

На сегодняшний день антикоагулянтами выбора у пациентов с имплантированным кава-филт্রে остаются антагонисты витамина К, в то время как использование прямых оральных антикоагулянтов является спорным вопросом. Цель обзора – сравнить эффективность и безопасность применения прямых оральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К у пациентов с имплантированным кава-филт্রে. Систематический поиск соответствующих статей проводился в Medline (Pubmed) и Cochrane Library в соответствии с рекомендациями PRISMA. Критериями включения в анализ служили сравнительные исследования любого дизайна с пациентами с наличием инструментально верифицированного венозного тромбозомболического осложнения и имплантацией кава-филт্রে, получавшими длительную терапию с помощью прямых оральных антикоагулянтов или антагонистов витамина К с данными о числе тромботических и геморрагических осложнений и сроком наблюдения ≥ 3 мес. Основными конечными точками служили рецидив венозного тромбозомболического осложнения и большое кровотечение. Дополнительными конечными точками являлись тромбоз глубоких вен, тромбоз нижней полой вены или окклюзия кава-филт্রে, тромбозомболия легочной артерии, небольшое, но клинически значимое кровотечение, любое кровотечение и общая смертность. Метаанализ был выполнен с использованием модели случайного или фиксированного эффекта в зависимости от выявленной гетерогенности. В результате поиска литературы, выполненного в июле 2024 г., было обнаружено 189 ссылок, из которых после скрининга и исключения 174 нерелевантных работ отобраны 4 статьи для изучения полнотекстовых версий. В анализ было включено 2 ретроспективных когортных исследования с участием 302 пациентов, сравнивающих применение ривароксабана и варфарина. На фоне приема ривароксабана не наблюдалось достоверных различий по заявленным конечным точкам. Ривароксабан является единственным прямым оральным антикоагулянтом, изученным у пациентов с имплантированным кава-филт্রে. Терапия ривароксабаном не менее эффективна и безопасна в сравнении с приемом варфарина после имплантации кава-филт্রে.

Ключевые слова: кава-филт্রে, ривароксабан, прямые оральные антикоагулянты, венозные тромбозомболические осложнения

Для цитирования: Счастливцев ИВ, Козлова ВВ, Барганджия АБ, Лобастов КВ. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов при имплантированном кава-филт্রে: систематический обзор литературы и метаанализ. *Амбулаторная хирургия*. 2024;21(2):32–42. <https://doi.org/10.21518/akh2024-032>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with implanted inferior vena cava filters: a systematic review and meta-analysis

Ilya V. Schastlivtsev, <https://orcid.org/0000-0002-1306-1502>, schastlivtsev.ilya@gmail.comValeriya V. Kozlova, <https://orcid.org/0009-0005-3594-3433>, v.v.kozlova25@gmail.comAstanda B. Bargandzhiya, <https://orcid.org/0000-0003-3757-8861>, astandasofiya@gmail.comKirill V. Lobastov , <https://orcid.org/0000-0002-5358-7218>, lobastov_kv@mail.ru

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

Nowadays, vitamin K antagonists (VKA) remain the anticoagulants of choice for patients with implanted inferior vena cava (IVC) filters, while the use of direct oral anticoagulants (DOACs) is controversial. Aim of the review – the study aimed to compare the efficacy and safety of DOACs and VKAs in patients with IVC filters. A systematic search for the relevant papers was performed in Medline (Pubmed) and the Cochrane Library according to the PRISMA guidelines. The inclusion criteria for the analysis were as follows: comparative studies of any

design that enrolled patients with verified venous thromboembolism (VTE) who underwent IVC filter implantation and received long-term therapy with DOACs or VKAs with reported numbers of thrombotic and hemorrhagic complications within a follow-up of ≥ 3 months. The primary endpoints were VTE recurrence and major bleeding. Secondary endpoints included deep vein thrombosis (DVT), IVC thrombosis or filter occlusion, pulmonary embolism (PE), clinically relevant non-major (CRNM) bleeding, any bleeding, and all-cause mortality. Meta-analysis was performed using a random or fixed-effect model depending on the identified heterogeneity. As a result of the literature search was performed in July 2024 and identified 189 references, of which four articles were selected for full-text analysis after screening and excluding 174 irrelevant papers. The final qualitative analysis and quantitative synthesis included two retrospective cohort studies of 302 patients comparing rivaroxaban and warfarin. There were no significant differences between rivaroxaban and warfarin according to the prespecified endpoints. Rivaroxaban is the only DOAC studied in patients with IVC filters. Anticoagulation with rivaroxaban is not less effective and safe than with warfarin after IVC filter implantation.

Keywords: inferior vena cava filter, rivaroxaban, direct oral anticoagulants, venous thromboembolism

For citation: Schastlivtsev IV, Kozlova VV, Bargandzhiya AB, Lobastov KV. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in patients with implanted inferior vena cava filters: a systematic review and meta-analysis. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2024;21(2):32–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2024-032>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с современными клиническими рекомендациями антикоагулянтная терапия является базовым методом лечения венозных тромбозов и тромбозов с осложнениями (ВТЭО), включая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) [1–5]. При этом основными показаниями к имплантации кава-фильтра (КФ) служат невозможность проведения полноценной антикоагуляции (активное кровотечение на момент диагностики ВТЭО), а также клинически значимый рецидив ВТЭО (прогрессирование тромбоза или возникновение симптоматической ТЭЛА) на фоне введения адекватных доз антикоагулянтов [6, 7]. К дополнительным клиническим ситуациям, оправдывающим имплантацию кава-фильтра, относят наличие индивидуально высокого риска развития фатальной легочной эмболии, в частности при низком кардиопульмонарном резерве и флотирующем тромбозе вне зависимости от его длины. Среди клиницистов бытует заблуждение, что имплантация КФ является жизнеспасающей операцией, однако выполненные метаанализы не подтверждают снижение ТЭЛА-ассоциированной и общей смертности [8–10]. Вопреки имеющимся доказательствам недостаточной эффективности частота имплантации КФ при ВТЭО достигает 20–40% в США и 20% в России [11–13]. При этом, несмотря на широкое использование съемных устройств, рейтинг их своевременного удаления не превышает 34–45% [14, 15]. Современные подходы к лечению венозных тромбозов требуют продолжения антикоагулянтной терапии, в том числе после имплантации кава-фильтра. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) в регистрационных исследованиях III фазы продемонстрировали не меньшую эффективность и улучшенный профиль безопасности по сравнению с антагонистами витамина К (АВК) для лечения и вторичной профилактики ВТЭО, что было

подтверждено данными реальной клинической практики [16, 17]. Между тем, пациенты после инвазивного лечения тромбоза не включались в крупные исследования, поэтому вопрос о возможности применения ПОАК после имплантации кава-фильтра до сих пор остается актуальным.

Целью данного систематического обзора литературы стало сравнение эффективности и безопасности применения ПОАК и АВК после имплантации КФ. В соответствии с правилом PICO (Patient Intervention Comparison Outcome) был сформулирован вопрос: «Различается ли эффективность и безопасность ПОАК и АВК у больных с ВТЭО и имплантированным кава-фильтром?».

КРИТЕРИИ АНАЛИЗА ПУБЛИКАЦИЙ

Систематический обзор литературы был проведен и оформлен в соответствии с руководством PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [18]. Поиск релевантных публикаций проводился по базам данных Medline (Pubmed) и Cochrane Library с использованием следующих запросов: ((inferior vena cava filter) OR (cava filter) OR (vena cava filter)) AND ((direct oral anticoagulant) OR (direct oral anticoagulants) OR (DOAC) OR (novel oral anticoagulant) OR (novel oral anticoagulants) OR (NOAC) OR (rivaroxaban) OR (apixaban) OR (edoxaban) OR (dabigatran)) для Pubmed и “inferior vena cava filter”:ti,ab,kw OR “vena cava filter”:ti,ab,kw AND “anticoagulant therapy”:kw OR DOAC:kw OR direct oral anticoagulants:kw для Cochrane Library. Он не имел ограничений по давности публикации и типу работ, но в обзор включались только статьи на английском языке.

Критериями включения в анализ служили:

- сравнительные исследования по типу рандомизированного контролируемого, проспективного или ретроспективного когортного, случай-контроль;

- участие пациентов с наличием инструментально верифицированного симптоматического или бессимптомного ВТЭО, включая ТГВ нижних конечностей и/или ТЭЛА;
- перенесенная имплантация КФ;
- длительная антикоагулянтная терапия с помощью ПОАК или АВК;
- указание на число развившихся тромботических и геморрагических осложнений, доступное для извлечения и анализа;
- срок наблюдения ≥ 3 мес.

Критериями исключения из анализа являлись:

- отсутствие антикоагулянтной терапии после имплантации КФ;
- отсутствие сравнительного анализа результатов использования ПОАК и АВК;
- описание отдельных клинических случаев;
- протоколы исследований;
- публикации на отличном от английского языке.

Первичные конечные точки анализа были определены как:

- инструментально подтвержденный рецидив ВТЭО, включая симптоматический или бессимптомный ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА, тромбоз нижней полой вены (НПВ), окклюзию КФ;
- большое кровотечение.

Ко вторичным конечным точкам относили:

- тромбоз глубоких вен;
- тромбоз НПВ и/или окклюзию КФ;
- тромбоз эмболию легочной артерии;
- небольшое, но клинически значимое (НБКЗ) кровотечение;
- любое кровотечение;
- общую смертность.

Критерии тромботических и геморрагических осложнений соответствовали оригинальным исследованиям и должны были быть подтверждены соответствующими методами визуализации: ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС), компьютерная томография с контрастированием (КТ-флебография, КТ-ангиопульмонография), рентгенконтрастная флебография и ангиопульмонография, вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия.

Поиск и отбор литературных источников, а также извлечение данных осуществлялись вручную независимым образом двумя авторами (В.В. Козловой, И.В. Счастливцевым). Извлеченные данные содержали тип исследования, общее число пациентов, их демографические характеристики, включая локализацию первичного ВТЭО, показания к установке КФ и его тип, режим и длительность антикоагулянтной терапии, срок наблюдения, частоту и критерии верификации изучаемых исходов.

Оценка риска систематической ошибки проводилась независимым образом двумя авторами (В.В. Козловой, И.В. Счастливцевым) с использованием шкалы «Newcastle-Ottawa» для нерандомизированных, включая ретроспективные когортные, исследований по 8 пунктам из 3 категорий: отбор пациентов (максимум 4 звезды), сопоставимость групп (максимум 2 звезды), анализ исходов (максимум 3 звезды) [19]. Интерпретация результатов проводилась в соответствии с ранее использованным подходом [20].

Контроль за результатами извлечения данных и оценкой риска систематической ошибки наряду с решением возникающих противоречий осуществлялся оставшимися двумя авторами (А.Б. Барганджия, К.В. Лобастовым).

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4. (The Cochrane Collaboration, 2020). Метаанализ проводился с использованием модели случайного или фиксированного эффекта в зависимости от выявленной гетерогенности. Последняя оценивалась с использованием теста Кокрейна и индекса гетерогенности I^2 . При отсутствии значимой гетерогенности ($p > 0,01$; $I^2 < 40\%$) применялась модель фиксированного эффекта, а при наличии ($p < 0,01$; $I^2 > 40\%$) – модель случайного эффекта. Для каждой конечной точки рассчитывалось отношение шансов (ОШ) вместе с его 95% доверительным интервалом (ДИ). Результаты метаанализа представлялись в виде блочнограммы (диаграмма forrest-plot). Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,05$ для общей величины эффекта. В связи с малым числом исследований, включенных в метаанализ, публикационное смещение не оценивалось, и воронкообразная диаграмма не строилась.

ИТОГИ ЛИТЕРАТУРНОГО ПОИСКА

В результате по итогам литературного поиска, выполненного в июле 2024 г., было обнаружено 189 ссылок, из которых после скрининга и исключения 174 нерелевантных работ отобрано 4 статьи для изучения полнотекстовых версий (рис. 1). Из них одна представляла собой публикацию протокола рандомизированного контролируемого исследования [21], а вторая содержала дублирующие данные уже включенной в анализ статьи [22].

Таким образом в финальный качественный анализ и количественный синтез было включено 2 ретроспективных когортных исследования с участием 302 пациентов, из которых 173 получали ривароксабан и 129 – варфарин [23, 24]. С точки зрения риска систематических ошибок обе работы были оценены как имеющие хорошее качество и низкий риск (табл. 1). Данных об использовании других ПОАК помимо ривароксабана у пациентов с имплантированным КФ обнаружено не было.

Рисунок 1. Диаграмма литературного поиска
Figure 1. The diagram of the literature search

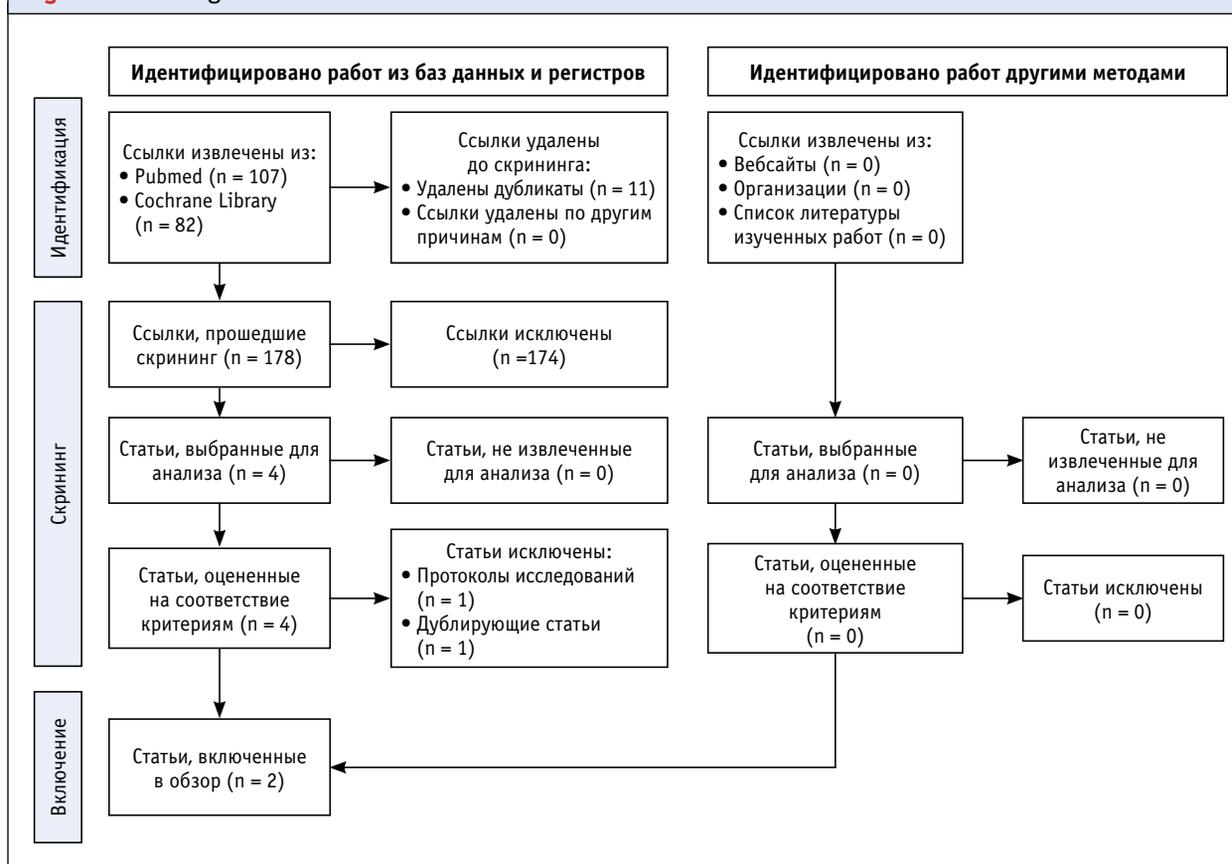


Таблица 1. Результат оценки риска систематической ошибки по шкале «Newcastle-Ottawa»
Table 1. The results of systematic bias assessment according to the «Newcastle-Ottawa» scale

Автор	Дизайн	Отбор	Сопоставимость	Воздействие / Исход	Качество
B. Wang et al. [23]	Ретроспективное когортное	★★★★	★	★★★	Хорошее
I. Schastlivtsev et al. [24]	Ретроспективное когортное	★★★★	★	★★	Хорошее

Примечание. Хорошее качество при наличии 3–4 звезд в категории отбора, и 1–2 звезды в категории сопоставимости, и 2–3 звезды в категории оценки исходов; удовлетворительное качество при наличии 2 звезд в категории отбора, и 1–2 звезды в категории сопоставимости, и 2–3 звезды в категории оценки исходов; низкое качество при наличии 0–1 звезды в категории отбора, или 0 звезд в категории сопоставимости, или 0–1 звезды в категории оценки исходов.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ РИВАРОКСАБАНА И ВАРФАРИНА

В исследовании B. Wang et al. изучались эффективность и безопасность применения ривароксабана в дозе 10 мг 1 раз в сут. и варфарина с достижением целевого значения международного нормализованного отношения (МНО) от 2,0 до 3,0 в рамках продленной терапии у 202 пациентов с имплантированным КФ, завершивших стандартный 3-месячный курс лечебной антикоагуляции. При этом использование редуцированной дозы ривароксабана не соответствовало официальной инструкции, допускающей такую возможность только

через 6 мес. стандартного лечения. Срок наблюдения составлял $57,4 \pm 20,8$ мес. в группе ривароксабана и $62,2 \pm 23,0$ мес. в группе варфарина без однозначного указания на длительность антикоагуляции, которая была условно приравнена к данному показателю [23].

В исследовании I. Schastlivtsev et al. сравнивалась эффективность и безопасность применения стандартной лечебной дозы ривароксабана (15 мг 2 раза в сут. до 3 нед. с последующим переходом на постоянный прием 20 мг 1 раз в сут.) без ее редукиции до 10 мг и варфарина (МНО от 2,0 до 3,0) у 100 больных с имплантированным КФ. При этом все пациенты получили

инициальную антикоагулянтную терапию с помощью лечебных доз низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в период имплантации КФ. Длительность лечения определялась характером первичной провокации ВТЭО и составляла от 3 до 12 мес. и более при фиксированном сроке наблюдения в 1 год [24]. Более подробные характеристики исследований приведены в *табл. 2*.

Общая характеристика включенных пациентов приведена в *табл. 3*. В исследованиях преобладал изолированный ТГВ (89,4%), спровоцированный большим или малым обратимым фактором риска (34,1%) или возникший на фоне онкологического заболевания (20%). При этом наиболее частой причиной имплантации КФ служило наличие противопоказаний к АКТ (29,1%) и проведение тромболитика (23,5%). Интересно, что только в российском исследовании КФ устанавливался по поводу флотирующего тромбоза и только в китайском – при необходимости выполнения оперативного вмешательства на фоне верифицированного ВТЭО. Среди моделей КФ абсолютно доминировали временный фильтр «OptEase» (41,7%) и постоянный фильтр «TrapEase» (26,5%).

Индивидуальные и обобщенные результаты исследований представлены в *табл. 4*, а итог их метаанализа

итического объединения – на *рис. 2*. Каждая из работ не продемонстрировала достоверных преимуществ ривароксабана перед варфарином по первичным и вторичным конечным точкам. Однако по факту их объединения была выявлена пограничная тенденция к снижению риска рецидива ВТЭО на фоне применения ПОАК: ОШ, 0,24; 95% ДИ, 0,06–1,01, $p = 0,05$. Следует учесть, что в работе В. Wang et al. частота регистрации симптоматического тромбоза КФ как в группе ривароксабана, так и варфарина превышает общую частоту повторных ВТЭО. При этом в тексте статьи отсутствуют указания на развитие повторных ТГВ, ТЭЛА и тромбоза КФ у одних и тех же пациентов. В связи с этим было решено провести отдельный анализ, основанный на предположении того, что рецидив ВТЭО и окклюзия КФ возникали независимо у разных пациентов, который выявил преимущество ривароксабана: ОШ, 0,37; 95% ДИ 0,14–0,98, $p = 0,05$. Других достоверных различий выявлено не было. В целом использование ривароксабана у пациентов с имплантированным КФ не увеличивало риск развития осложнений, включая тромбоз фильтра и окклюзию НПВ, большие, НБКЗ и любые кровотечения, а также не влияло на общую смертность.

Таблица 2. Основные характеристики исследований, включенных в анализ
Table 2. The main characteristics of the studies included in the analysis

Характеристика	B. Wang et al. [23]	I. Schastlivtsev et al. [24]
Критерии включения	Наличие ВТЭО, верифицированное при флебографии, УЗАС или КТ-ангиографии; наличие постоянного КФ	Наличие ТГВ, подтвержденного при УЗАС и являющегося показанием к постановке КФ; ранее имплантированный КФ с рецидивом ВТЭО
Критерии исключения	Отсутствие АКТ; почечная недостаточность	Не указаны
Режим АКТ в основной группе	Терапия лечебными дозами антикоагулянтов в течение 3 мес. с последующим переходом на ривароксабан 10 мг 1 р/сут	Инициальная АКТ с помощью НМГ в течение 2–10 дней с переходом на ривароксабан 15 мг 2 р/сут. до 3 нед. и далее по 20 мг 1 р/сут
Режим АКТ в контрольной группе	Варфарин с достижением целевого диапазона МНО 2,0–3,0	Инициальная АКТ с помощью НМГ в течение 2–10 дней с переходом на варфарин с достижением целевого диапазона МНО 2,0–3,0
Длительность наблюдения в основной группе	57,4 ± 20,8 мес.	12 мес.
Длительность наблюдения в контрольной группе	62,2 ± 23,0 мес.	12 мес.
Длительность АКТ	Условно соответствует сроку наблюдения	До 3 мес.: 8% 3–6 мес.: 6% 12 мес. и более: 86%
Первичная конечная точка эффективности	Симптоматический тромбоз КФ, подтвержденный при УЗАС или флебографии	Симптоматический рецидив ВТЭО (ТГВ, ТЭЛА, окклюзия КФ), подтвержденный при УЗАС или КТ-ангиографии
Первичная конечная точка безопасности	Большое кровотечение по критериям ISTH [25]	

Примечание. АКТ – антикоагулянтная терапия; ВТЭО – венозное тромбозомболическое осложнение; УЗАС – ультразвуковое ангиосканирование; МНО – международное нормализованное отношение; КФ – кава-фильтр; НМГ – низкомолекулярные гепарины; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбозомболия легочной артерии; ISTH – Международное общество тромбоза и гемостаза.

Таблица 3. Основные характеристики включенных пациентов**Table 3.** The main characteristics of the included patients

Исследование	B. Wang et al. [23]	I. Schastlivtsev et al. [24]	Всего
Общее число пациентов, n	202	100	302
Характер первичного ВТЭО, n (%)			
ТГВ	180 (89,0)	90 (90,0)	270 (89,4)
ТГВ и ТЭЛА	22 (11,0)	10 (10,0)	32 (10,6)
Провокация первичного ВТЭО, n (%)			
Большой транзиторный фактор риска*	89 (44,0)	10 (10,0)	103 (34,1)
Малый транзиторный фактор риска*		4 (4,0)	
Малый персистирующий фактор риска*	7 (3,5)	46 (46,0)	53 (17,5)
Онкологическое заболевание	44 (21,8)	16 (16,0)	60 (20,0)
Отсутствие клинической провокации	28 (13,9)	24 (24,0)	52 (17,2)
ВТЭО в анамнезе**	34 (16,8)	17 (17,0)	51 (16,9)
Показания к имплантации КФ, n (%)			
Флотирующий тромб	0 (0,0)	64 (64,0)	64 (21,2)
Противопоказания к АКТ	80 (39,6)	8 (8,0)	88 (29,1)
Несостоятельность АКТ	20 (9,9)	8 (8,0)	28 (9,3)
Проведение тромболизиса	63 (31,2)	8 (8,0)	71 (23,5)
Оперативное вмешательство на фоне ВТЭО	39 (19,3)	0 (0,0)	39 (12,9)
КФ установлен ранее по неизвестным показаниям	0 (0,0)	12 (12,0)	12 (4,0)
Модель КФ, n (%)			
OptEase	72 (35,6)	54 (54,0)	126 (41,7)
TrapEase	56 (27,8)	24 (24,0)	80 (26,5)
ALN	0 (0,0)	7 (7,0)	7 (2,3)
Cook Celect Platinum	0 (0,0)	3 (3,0)	3 (1,0)
G2	23 (11,4)	0 (0,0)	23 (7,6)
Aegisy	51 (25,2)	0 (0,0)	51 (17,0)
Неизвестный	0 (0,0)	12 (12,0)	12 (3,9)

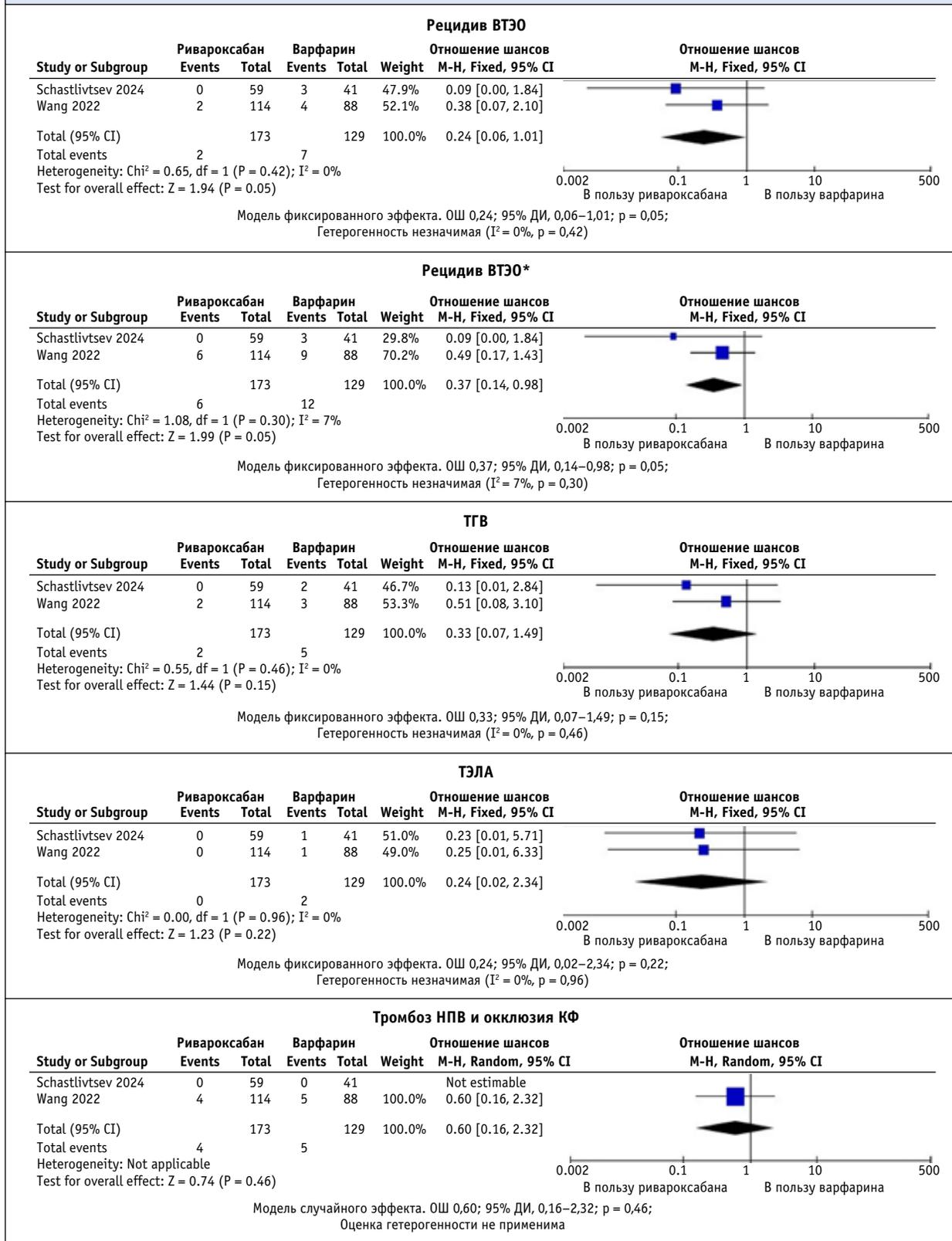
Примечание. *Большой транзиторный фактор риска: недавнее хирургическое вмешательство, травма с иммобилизацией; малый транзиторный фактор риска: оральные контрацептивы; малый персистирующий фактор риска: хроническая сердечная недостаточность, ожирение, хроническая болезнь почек, парезы и параличи нижних конечностей, тромбофилия; **исследование B. Wang et al. рассматривает индивидуальный анамнез ВТЭО в качестве провоцирующего фактора. АКТ – антикоагулянтная терапия; ВТЭО – венозное тромбоземблическое осложнение; КФ – кава-фильтр; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоземблиция легочной артерии.

Таблица 4. Результаты исследований по основным конечным точкам**Table 4.** Results of the studies according to prespecified endpoints

Исход	Ривароксабан			Варфарин		
	B. Wang et al. [23]	I. Schastlivtsev et al. [24]	Всего	B. Wang et al. [23]	I. Schastlivtsev et al. [24]	Всего
Число пациентов, n	114	59	173	88	41	129
Рецидив ВТЭО, n (%)	2 (1,8)	0 (0,0)	2 (1,2)	4 (4,5)	3 (7,3)	7 (5,4)
Рецидив ВТЭО, n (%)*	6 (5,3)	0 (0,0)	6 (3,5)	9 (10,2)	3 (7,3)	12 (9,3)
ТГВ, n (%)	2 (1,8)	0 (0,0)	2 (1,2)	3 (3,4)	2 (4,9)	5 (3,9)
Тромбоз НПВ и окклюзия КФ, n (%)	4 (3,5)	0 (0,0)	4 (2,3)	5 (5,7)	0 (0,0)	5 (3,9)
ТЭЛА, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (2,4)	2 (1,6)
Большое кровотечение, n (%)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,6)	2 (2,3)	1 (2,4)	3 (2,3)
НБКЗ кровотечение, n (%)	4 (3,5)	3 (5,1)	7 (4,0)	12 (13,6)	0 (0,0)	12 (9,3)
Любое кровотечение, n (%)	5 (4,4)	8 (13,6)	13 (7,5)	14 (15,9)	3 (7,3)	17 (13,2)
Общая смертность, n (%)	9 (7,9)	3 (5,1)	12 (6,9)	8 (9,1)	3 (7,3)	11 (8,5)

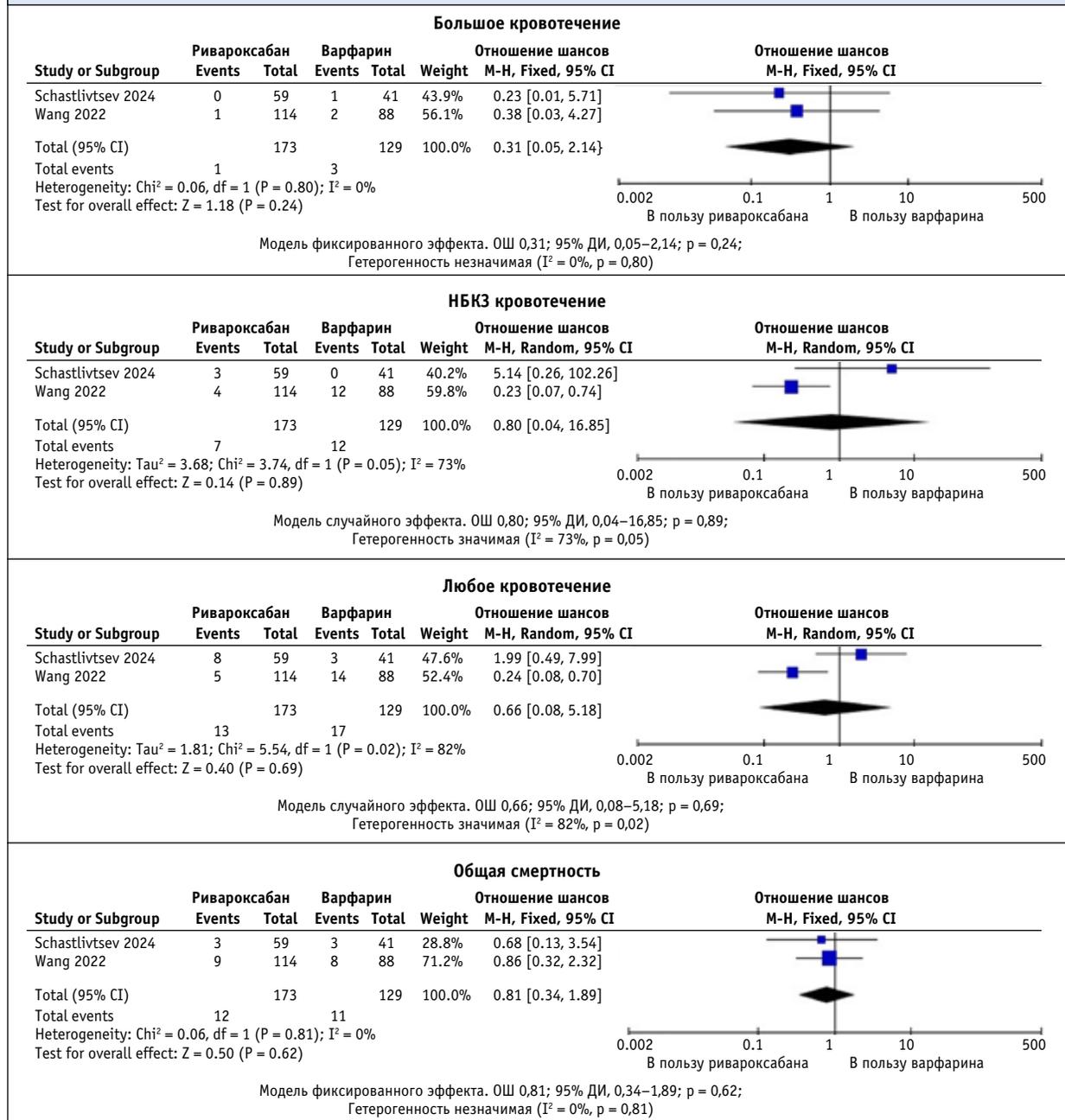
Примечание. *Анализ основан на предположении, что в исследовании B. Wang et al. окклюзия КФ и рецидив ВТЭО возникали у разных пациентов и учитывались отдельно; ВТЭО – венозное тромбоземблическое осложнение; КФ – кава-фильтр; НБКЗ – небольшое, но клинически значимое; НПВ – нижняя полая вена; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоземблиция легочной артерии.

Рисунок 2 (начало). Результаты метаанализа по заданным конечным точкам
Figure 2 (beginning). The results of the meta-analysis according to the endpoints



Примечание. *Анализ основан на предположении, что в исследовании В. Wang et al. окклюзия КФ и рецидив ВТЭО возникали у разных пациентов и учитывались раздельно; ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения; КФ – кава-фильтр; НПВ – нижняя полая вена; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбозмболия легочной артерии; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

Рисунок 2 (окончание). Результаты метаанализа по заданным конечным точкам
Figure 2 (ending). The results of the meta-analysis according to the endpoints



Примечание. НБКЗ – небольшое, но клинически значимое; ДИ – доверительный интервал; ОШ – отношение шансов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Современные клинические рекомендации утверждают, что факт имплантации КФ не должен влиять на тактику антикоагулянтной терапии, включая выбор препарата и длительность его использования [1, 26, 27]. Несмотря на это многие клиницисты до сих пор убеждены, что АВК являются стандартом лечения ВТЭО при наличии КФ. Это связано как с высокой частотой развития осложнений, включая тромбоз НПВ в 2–30% случаев,

в особенности, когда съемная модель КФ не удаляется вовремя и становится постоянной [7, 28], так и с фактом проведения большинства исследований в период с 1988 по 2006 г., когда единственными доступными оральными антикоагулянтами были АВК [29]. При этом в соответствии с официальной инструкцией показания к применению варфарина не содержат упоминаний о хирургическом лечении ТГВ или ТЭЛА, в том числе об имплантации КФ, и сформулированы как «Лечение

и профилактика тромбозов и эмболий кровеносных сосудов: острого и рецидивирующего венозного тромбоза, эмболии легочной артерии; профилактика послеоперационных тромбозов»¹.

С одной стороны, подобное заблуждение основывается на известных данных об эффективности применения варфарина у пациентов с протезированными сердечными клапанами, что находит отражение в официальной инструкции, а с другой – на отсутствии до недавнего времени убедительных доказательств эффективности и безопасности ПОАК при наличии КФ, т. к. подобные пациенты исключались из известных регистрационных исследований III фазы [30–35].

Проведенный систематический обзор впервые позволил обобщить имеющуюся доказательную базу о возможностях применения ПОАК после имплантации КФ. При этом из всех известных оральных ингибиторов Ха фактора и тромбина единственным препаратом, имеющим специализированные исследования, оказался ривароксабан. Обобщенные данные демонстрируют невысокую частоту развития тромботических и геморрагических осложнений, включая тромбоз НПВ и окклюзию КФ, которая не превышала аналогичные цифры при использовании АВК. При определенных допущениях ривароксабан превосходил варфарин с точки зрения снижения риска ВТЭО, что соответствует современным данным из реальной клинической практики [17, 36].

Основным ограничением данного систематического обзора является малое число идентифицированных исследований, оба из которых имели ретроспективный наблюдательный характер. Также они отличались по характеру включенных пациентов, показаниям

к имплантации КФ и, что особенно важно, режиму и длительности применения ривароксабана. В работе В. Wang et al. КФ был имплантирован преимущественно по причине наличия противопоказаний к антикоагуляции и для выполнения тромболитика, пациенты получали профилактическую дозировку ривароксабана и наблюдались на протяжении длительного периода времени (в среднем около 5 лет), что могло найти отражение в более высокой частоте развития тромбоза КФ и меньшем числе геморрагических осложнений. В исследовании I. Schastlivtsev et al., в соответствии с актуальными на тот момент Российскими клиническими рекомендациями, доминирующим показанием для хирургической профилактики ТЭЛА являлся флотирующий тромбоз, использовалась полная лечебная доза ривароксабана, длительность терапии определялась характеристикой первичного эпизода ВТЭО, а период наблюдения был ограничен 12 мес., что не позволяет в должной мере оценить частоту развития всех отдаленных осложнений, включая окклюзию НПВ.

В любом случае, проведенный систематический обзор с метаанализом позволяет пересмотреть уровень убедительности и достоверности рекомендации по использованию ривароксабана у пациентов с имплантированным КФ.

❖ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ривароксабан является единственным ПОАК, изученным у пациентов с имплантированным кава-фильтром. Терапия ривароксабаном не менее эффективна и безопасна в сравнении с приемом варфарина после имплантации кава-фильтра.

¹Данные от 14.08.2024 для препарата «Варфарин Штада», ранее известного как «Варфарин Никомед» П N013469/01-251207. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

Поступила / Received 05.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 03.09.2024

Принята в печать / Accepted 16.09.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Селиверстов ЕИ, Лобастов КВ, Илюхин ЕА, Апханова ТВ, Ахметзянов РВ, Ахтямов ИФ и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152–296. <https://doi.org/10.17116/flebo202317031152>.
Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyukhin EA, Apkhanova TV, Akhmetzyanov RV, Akhtyamov IF et al. Prevention, Diagnostics and Treatment of Deep Vein Thrombosis. Russian Experts Consensus. *Flebologiya*. 2023;17(3):152–296. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo202317031152>.
2. Nicolaidis AN, Fareed J, Spyropoulos AC, Kakkar RHL, Antignani PL, Avgerinos E, et al. Prevention and management of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2024;43(1):1–222. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.23.05177-5>.
3. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing et al. Executive Summary: Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report – Executive Summary. *Chest*. 2021;160(6):2247–2259. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.07.056>.
4. Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, Bauersachs R, Bellmunt-Montoya S, Black SA et al. Editors 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>.
5. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Beyth R, Clark NP, 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>.

6. Лобастов КВ, Счастливцев ИВ. Эмболия в кава-фильтр: польза или вред? *Флебология*. 2021;15(2):89–91. <https://doi.org/10.17116/flebo20211502189>.
Lobastov KV, Schastlvtsev IV. Embolic Occlusion of Inferior Vena Cava Filter: Benefit or Harm? *Flebologiya*. 2021;15(2):89–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20211502189>.
7. Kelkar AH, Rajasekhar A. Inferior vena cava filters: a framework for evidence-based use. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):619–628. <https://doi.org/10.1182/hematology.2020000149>.
8. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB et al. Inferior Vena Cava Filters to Prevent Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(13):1587–1597. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.775>.
9. Liu Y, Lu H, Bai H, Liu Q, Chen R. Effect of inferior vena cava filters on pulmonary embolism-related mortality and major complications: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021;9(3):792–800 e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2021.02.008>.
10. Miao HT, Li XY, Zhou C, Liang Y, Nie SP. Efficacy and safety of vena cava filters in preventing pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Phlebology*. 2023;38(7):474–483. <https://doi.org/10.1177/02683555231185649>.
11. Ho G, Brunson A, White R, Wun T. Vena cava filter use in cancer patients with acute venous thromboembolism in California. *Thromb Res*. 2015;135(5):809–815. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2015.02.002>.
12. White RH, Geraghty EM, Brunson A, Murin S, Wun T, Spencer F, Romano PS. High variation between hospitals in vena cava filter use for venous thromboembolism. *JAMA Intern Med*. 2013;173(7):506–512. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.2352>.
13. Arslanbekov MM, Efremova OI, Lebedev IS, Kirienko AI, Zolotukhin IA. Inferior vena cava filters utilization in patients with venous thromboembolism: Analysis of a database of a tertiary hospital. *Phlebology*. 2021;36(6):450–455. <https://doi.org/10.1177/0268355520975582>.
14. Angel LF, Tapson V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol*. 2011;22(11):1522–1530.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.08.024>.
15. Johnson MS, Spies JB, Scott KT, Kato BS, Mu X, Rectenwald JE et al. Predicting the Safety and Effectiveness of Inferior Vena Cava Filters (PRESERVE): Outcomes at 12 months. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2023;11(3):573–585.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2022.11.002>.
16. Kakkos SK, Kirkilisis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice – efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48(5):565–575. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2014.05.001>.
17. Счастливцев ИВ, Лобастов КВ, Цаплин СН, Матвеева АВ, Журавлев СВ, Родоман ГВ. Эффективность и безопасность разных режимов антикоагулянтной терапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей в реальной клинической практике. *Флебология*. 2024;18(2):89–99. <https://doi.org/10.17116/flebo20241802189>.
Schastlvtsev IV, Lobastov KV, Tsaplin SN, Matveeva AV, Zhuravlev SV, Rodoman GV. Efficacy and Safety of Different Anticoagulation Regimens for Deep Vein Thrombosis in Real Clinical Practice. *Flebologiya*. 2024;18(2):89–99. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo20241802189>.
18. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
19. Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. *The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses*. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute; 2011. P. 12.
20. Lobastov K, Dubar E, Schastlvtsev I, Bargandzhiya A. A systematic review and meta-analysis for the association between duration of anticoagulation therapy and the risk of venous thromboembolism in patients with lower limb superficial venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2024;12(2):101726. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2023.101726>.
21. Zhang L, Li M, Zhu Y, Shi Z, Zhang W, Gao B et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with inferior vena cava filter placement without anticoagulation contraindications (EPICT): a prospective randomised controlled trial study protocol. *BMJ Open*. 2021;11(10):e045530. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045530>.
22. Schastlvtsev IV, Lobastov KV, Barinov VE, Boiarintsev VV. Efficacy and safety of oral anticoagulant “Rivaroxaban” in patients after implantation of a cava filter. *Angiol Sosud Khir*. 2014;20(3):29–35. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25267222/>.
23. Wang B, Jiang C, Zhang Y, Li X, Xu H. Outcome of anticoagulation with rivaroxaban in patients with non-retrieved inferior vena cava filters for the prevention of filter thrombosis: a retrospective cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2022;22(1):406. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02849-6>.
24. Schastlvtsev I, Pankov A, Tsaplin S, Stepanov E, Zhuravlev S, Lobastov K. Oral Rivaroxaban Versus Warfarin After inferior Vena cava Filter Implantation: A Retrospective Cohort Study. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2024;30:10760296241256938. <https://doi.org/10.1177/10760296241256938>.
25. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3(4):692–694. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x>.
26. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ 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. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2301>.
27. Kaufman JA, Barnes GD, Chaer RA, Cuschieri J, Eberhardt RT, Johnson MS et al. Society of Interventional Radiology Clinical Practice Guideline for Inferior Vena Cava Filters in the Treatment of Patients with Venous Thromboembolic Disease: Developed in collaboration with the American College of Cardiology, American College of Chest Physicians, American College of Surgeons Committee on Trauma, American Heart Association, Society for Vascular Surgery, and Society for Vascular Medicine. *J Vasc Interv Radiol*. 2020;31(10):1529–1544. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2020.06.014>.
28. Desai TR, Morcos OC, Lind BB, Schindler N, Caprini JA, Hahn D et al. Complications of indwelling retrievable versus permanent inferior vena cava filters. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2014;2(2):166–173. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2013.10.050>.
29. Ray CE, Prochazka A. The need for anticoagulation following inferior vena cava filter placement: systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31(2):316–324. <https://doi.org/10.1007/s00270-007-9244-x>.
30. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342–2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906598>.
31. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2010;363(26):2499–2510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007903>.
32. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1113572>.

33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799–808. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1302507>.
34. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406–1415. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306638>.
35. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764–772. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450>.
36. Wu O, Morris S, Larsen TB, Skjøth F, Evans A, Bowrin K et al. Effectiveness and Safety of Nonvitamin K Oral Anticoagulants Rivaroxaban and Apixaban in Patients with Venous Thromboembolism: A Meta-Analysis of Real-World Studies. *Cardiovasc Ther.* 2022;2022:2756682. <https://doi.org/10.1155/2022/2756682>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов

Концепция и дизайн исследования – И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов

Написание текста – В.В. Козлова, К.В. Лобастов, И.В. Счастливцев

Сбор и обработка материала – И.В. Счастливцев, В.В. Козлова, А.Б. Барганджия, К.В. Лобастов

Обзор литературы – И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов

Анализ материала – И.В. Счастливцев, В.В. Козлова, А.Б. Барганджия, К.В. Лобастов

Статистическая обработка – В.В. Козлова

Редактирование – И.В. Счастливцев, К.В. Лобастов

Утверждение окончательного варианта статьи – И.В. Счастливцев, В.В. Козлова, А.Б. Барганджия, К.В. Лобастов

Contribution of authors:

Concept of the article – Ilya V. Schastlvtsev, Kirill V. Lobastov

Study concept and design – Ilya V. Schastlvtsev, Kirill V. Lobastov

Text development – Valeriya V. Kozlova, Kirill V. Lobastov, Ilya V. Schastlvtsev

Collection and processing of material – Ilya V. Schastlvtsev, Valeriya V. Kozlova, Astanda B. Bargandzhiya, Kirill V. Lobastov

Literature review – Ilya V. Schastlvtsev, Kirill V. Lobastov

Material analysis – Ilya V. Schastlvtsev, Valeriya V. Kozlova, Astanda B. Bargandzhiya, Kirill V. Lobastov

Statistical processing – Valeriya V. Kozlova

Editing – Ilya V. Schastlvtsev, Kirill V. Lobastov

Approval of the final version of the article – Ilya V. Schastlvtsev, Valeriya V. Kozlova, Astanda B. Bargandzhiya, Kirill V. Lobastov

Информация об авторах:

Счастливцев Илья Вениаминович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии имени В.М. Буянова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; schastlvtsev.ilya@gmail.com

Козлова Валерия Владимировна, студентка, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; v.v.kozlova25@gmail.com

Барганджия Астанда Беслановна, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии имени В.М. Буянова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; astandasofiya@gmail.com

Лобастов Кирилл Викторович, д.м.н., доцент кафедры общей хирургии имени В.М. Буянова, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; lobastov_kv@mail.ru

Information about the authors:

Ilya V. Schastlvtsev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery named after V.M. Buyanov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; schastlvtsev.ilya@gmail.com

Valeriya V. Kozlova, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; v.v.kozlova25@gmail.com

Astanda B. Bargandzhiya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery named after V.M. Buyanov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; astandasofiya@gmail.com

Kirill V. Lobastov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of General Surgery named after V.M. Buyanov, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; lobastov_kv@mail.ru