

## ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА НА D-ДИМЕР ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ РАЗВИВШЕЙСЯ НЕСПРОВОЦИРОВАННОЙ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ, У КОТОРЫХ МОЖЕТ БЫТЬ ПРЕКРАЩЕНА АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО КОГОРТНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Источник: *Kearon C., Spencer F.A., O'Keefe D., et al. D-dimer testing to select patients with a first unprovoked venous thromboembolism who can stop anticoagulant therapy: a cohort study // Ann. Intern. Med. – 2015. – Vol. 162. – P. 27–34.*

### Предпосылки к проведению исследования

При венозных тромбозах (ВТЭ), спровоцированных обратимыми факторами риска, например, недавно перенесенным хирургическим вмешательством, имеется риск развития рецидива ВТЭ после прекращения антикоагулянтной терапии (АКТ). Высокий риск развития рецидива отмечается при ВТЭ, спровоцированных раком, а АКТ в таких случаях продолжается неопределенно долго. В случаях развития тромбоза в отсутствие явного провоцирующего фактора («неспровоцированные» или «идиопатические» ВТЭ), риск рецидива считается средним, и в таких случаях продолжает обсуждаться обоснованность тактики применения терапии в течение неопределенно длительного периода. Возможность стратификации риска развития рецидива ВТЭ у пациентов с первой неспровоцированной ВТЭ позволила бы у больных с низким риском прекратить применение антикоагулянтов, а у больных с высоким риском продолжить терапию. Ранее были получены данные о более высоком риске развития рецидива у больных с неспровоцированной ВТЭ, у которых имеет место повышение уровня D-димера в крови после прекращения терапии. Однако оставалось неизвестным, следует ли использовать данные об уровне D-димера для решения вопроса о том, у каких больных с неспровоцированной ВТЭ следует прекращать или продолжать применение АКТ.

### Цель исследования

Проверить гипотезу о том, что у больных с первым неспровоцированным тромбозом глубоких вен (ТГВ) или эмболией легочной артерии (ЭЛА) и нормальным уровнем D-димера в крови имеется достаточно низкий риск развития рецидива для того, чтобы считать обоснованным прекращение антикоагулянтной терапии (т.е. при исключении риска, равного 7%, у одного больного в течение года).

### Схема исследования

Многоцентровое проспективное обсервационное исследование по оценке определенной тактики лечения; средняя продолжительность наблюдения — 2,2 года.

### Материал и методы исследования

В период с сентября 2008 г. по март 2012 г. в 13 центрах, оказывающих специализированную медицинскую помощь, в исследование включали больных 18 лет и старше с впервые развившимся неспровоцированным ТГВ нижних конечностей или ЭЛА, которые в течение 3–7 мес непрерывно принимали варфарин (при целевом диапазоне международного нормализованного отношения от 2 до 3). Наблюдение больных продолжали до 31 мая 2013 г. В исследование не включали больных, у которых были другие показания для приема антикоагулянтов, а также больных старше 75 лет, пациентов с высоким риском развития кровотечений,

обусловленных другими причинами, а также больных, у которых тест на D-димер выполнили в течение предшествующих 2 мес. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Первый тест на D-димер выполняли у всех больных на фоне применения антикоагулянтов. Для слайд-теста на D-димер использовали реактив *Clearview Simplify (Alere)* для экспресс-диагностики, который может быть либо положительным, либо отрицательным. Больные, у которых тест на D-димер был положительным, продолжали принимать антикоагулянты неопределенно долго, и второй тест на D-димер у них не выполняли. Больные, у которых результаты теста на D-димер были положительными, прекращали прием антикоагулянта, и у них через месяц выполняли повторный тест на D-димер. В случае положительного результата второго теста АКТ возобновляли (варфарин без начального применения гепарина); при отрицательных результатах теста больные окончательно прекращали прием антикоагулянта.

Больные посещали исследовательский центр через 1 мес после включения в исследование (для выполнения повторного анализа у пациентов с отрицательным результатом первого), а затем с больными связывались каждые 3 мес и просили их немедленно сообщать о симптомах, которые могли быть обусловлены развитием ВТЭ или кровотечения.

### Основные результаты

В исследование были включены 410 больных, у которых на фоне применения АКТ (средняя продолжительность которой достигала  $5\pm 1,3$  мес) был выполнен тест на D-димер. Отрицательные результаты теста на D-димер отмечались у 396 больных (97%), и 392 больных прекратили прием АКТ. Положительные результаты теста были у 14 больных (4%), и все такие больные продолжили АКТ. Результаты анализа в трех заранее определенных подгруппах свидетельствовали о том, что положительные результаты теста на D-димер были у 3% мужчин (у 8 больных из 231), 6% женщин, не применявших эстрогены (у 6 больных из 109), и ни у одной из 70 женщин, применявших эстрогены и прекративших их использование до включения в исследование ( $p=0,141$ ). Предполагалось, что все больные будут наблюдаться до 31 мая 2013 г., а средняя продолжительность наблюдения достигала  $2,2\pm 1$  год. Контакт с 6-м больным (1,5%) был потерян по неустановленной причине.

Из 392 больных, которые прекратили АКТ после получения отрицательного результата теста на D-димер, у 2 развился рецидив ВТЭ до выполнения запланированного повторного теста через 1 мес после включения в исследование; у 2 больных диагноз повторной ВТЭ был установлен в день запланированного теста на

*D*-димер через 1 мес после включения в исследование (в обоих случаях у больных отмечались остро развившиеся клинические проявления и был положительным результат теста на *D*-димер). Выполнение теста на *D*-димер через 1 мес после включения в исследование не планировалось у 14 больных и планировалось у 378 больных (включая 2 больных, у которых при обследовании через 1 мес после включения в исследование была диагностирована ВТЭ). Из этих 378 больных у 57 (15%) результаты теста на *D*-димер через 1 мес изменились на положительные (55 больных с такими результатами возобновили АКТ, включая 2 больных, у которых через 1 мес после включения в исследование была диагностирована ВТЭ), оставаясь отрицательными у 321 (85%) больного (2 больных возобновили АКТ). Результаты анализа данных о больных, включенных в три заранее определенные подгруппы, свидетельствовали о том, что изменение отрицательных результатов на положительные в подгруппе мужчин, подгруппе женщин, не применявших терапию эстрогенами, и подгруппе женщин, применявших эстрогены, отмечалось у 15%, 16% и 13% больных соответственно ( $p=0,86$  для различий между группами).

Результаты анализа данных о больных, которые прекратили АКТ, были следующими. Из 319 больных, которые прекратили АКТ и не возобновляли ее на основании отрицательного результата второго теста на *D*-димер, в целом развилось 42 эпизода повторных ВТЭ (такие ВТЭ были неспровоцированными, спровоцированными или не имели установленной причины в 22, 10 и 10 случаях соответственно) в ходе наблюдения, общий объем которого достигал 628 человеко-лет, что соответствовало общей частоте развития развития ВТЭ 6,7% (95% ДИ от 4,8 до 9%) на 1 человеко-год. Результаты анализа такой частоты развития рецидива ВТЭ в трех подгруппах больных с определенными характеристиками свидетельствовали о том, что у мужчин она достигала 9,7% (при 95% ДИ от 6,7 до 13,7%) на 1 человеко-год; 5,4% (95% ДИ от 2,5 до 10,2%) на 1 человеко-год у женщин, не применяющих эстрогены, и 0% (при 95% ДИ от 0 до 3%) на 1 человеко-год у женщин, применявших эстрогены ( $p=0,001$  для сравнения трех подгрупп).

Результаты анализа данных о больных, у которых развился рецидив ВТЭ во время проведения АКТ или при ее возобновлении были следующими. В подгруппе больных ( $n=69$ ), которые не прекращали АКТ при включении в исследование в связи с положительными результатами теста на *D*-димер ( $n=64$ ) или прекратили АКТ при включении в исследование, но возобновили

ее в связи с положительным результатом теста на *D*-димер через 1 мес после включения в исследование ( $n=55$ ; данные о 2 больных были исключены из анализа в связи с установлением диагноза ВТЭ при обследовании через 1 мес после включения), в ходе наблюдения, продолжительность которого достигала 168 человеко-лет, рецидив ВТЭ развился лишь у 2 больных, что соответствует частоте развития ВТЭ 1,2% на 1 человеко-год.

В целом в ходе наблюдения тяжелые и слабывраженные кровотечения развились у 7 и 15 больных соответственно. В группе больных, которые в ходе наблюдения применяли антикоагулянты, частота развития тяжелых кровотечений составляла 2,3% на 1 человеко-год.

У 9 больных в ходе наблюдения был диагностирован рак. В группе больных с положительным результатом теста на *D*-димер при включении в исследование диагноз рака был установлен в 7% случаев, в группе с отрицательным результатом теста на *D*-димер при включении в исследование и положительным результатом через 1 мес после включения рак был диагностирован у 5% больных, а в группе с отрицательным результатом теста на *D*-димер при включении в исследование и через 1 мес после него рак диагностировали у 2% больных.

В ходе наблюдения умерли 5 больных. Причины смерти были следующими: ишемический колит, кардиомиопатия, ЭЛА (случай внезапной смерти в отсутствие более вероятного альтернативного диагноза), кровотечение и рак.

Следует отметить, что в группе больных с отрицательным результатом теста на *D*-димер при включении в исследование и через 1 мес после него, которые не возобновляли АКТ, частота применения антиагрегантов и статинов, а также ношения компрессионных чулок была сходной с таковой в подгруппе мужчин и женщин, которые не применяли эстрогены, но частота применения антиагрегантов и статинов была ниже у женщин, принимавших эстрогены, по сравнению с мужчинами и женщинами, не применявшими эстрогены.

#### Выводы

У больных с первой неспровоцированной ЭЛА и отрицательным результатом теста на *D*-димер риск развития рецидива ВТЭ недостаточно низкий для того, чтобы считать обоснованным прекращение АКТ у мужчин, но может быть достаточно низким для прекращения такой терапии у женщин.