

Роль прямых оральных антикоагулянтов при канцер-ассоциированном тромбозе. Обзор клинических рекомендаций и реальной практики

О.С. Терешин✉

ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

Аннотация

Онкология относится к группе бесспорных лидеров современной медицины по интенсивности изучения и числу предлагаемых инноваций. Глобализация и большое число рандомизированных клинических исследований генерируют непрерывно возрастающее количество новых данных, что приводит к регулярному обновлению клинических рекомендаций по лечению онкологических заболеваний, профилактике осложнений, сопроводительной терапии. Без грамотного решения вопросов лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений современная онкология немыслима. В реальной практике ответы на эти вопросы вынужден искать сам онколог. Статья посвящена обзору последних версий клинических рекомендаций по лечению и профилактике канцер-ассоциированных тромбозов и публикаций, отражающих реальную практику.

Ключевые слова: канцер-ассоциированный тромбоз, венозные тромбоэмболические осложнения, прямые оральные антикоагулянты, клинические рекомендации

Для цитирования: Терешин О.С. Роль прямых оральных антикоагулянтов при канцер-ассоциированном тромбозе. Обзор клинических рекомендаций и реальной практики. Современная Онкология. 2024;26(1):7–11. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202611

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The role of direct oral anticoagulants in cancer-associated thrombosis. Review of clinical guidelines and real practice

Oleg S. Tereshin✉

Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine, Chelyabinsk, Russia

Abstract

Oncology is one of the undisputable leaders of the present day medicine in terms of innovations and research. Globalization and a high number of randomized clinical trials generate an ever increasing amount of new data, clinical guidelines on cancer treatment, complications prevention and supportive care. Modern oncology practice demands vast and firm knowledge on venous thromboembolism treatment and prevention. The article is a survey of the present day clinical guidelines and real world data in the field of cancer-associated thrombosis.

Keywords: cancer-associated thrombosis, venous thromboembolism, direct oral anticoagulants, clinical guidelines

For citation: Tereshin OS. The role of direct oral anticoagulants in cancer-associated thrombosis. Review of clinical guidelines and real practice. Journal of Modern Oncology. 2024;26(1):7–11. DOI: 10.26442/18151434.2024.1.202611

Современные правила антикоагулянтной терапии (АКТ) стали формироваться с началом применения нефракционированного гепарина (НФГ) в 1937 г. и кумаринов, в частности варфарина, в 1954 г. Эти препараты были основой противотромботической терапии в течение приблизительно 50 лет. Врачи, чья активная практика началась в 1990-х годах, стали свидетелями трех условных этапов развития лекарственных методов лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Первый – назначение НФГ, варфарина, дезагрегантов и теперь уже надежно забытых фенилина с Неодикумарином. Решение вопросов, кому и что назначать, основывалось в основном на личных знаниях и предпочтениях врача.

На следующем этапе с поддержкой методов доказательной медицины, рандомизированных клинических исследований (РКИ) в практику стали входить низкомолекулярные гепарины (НМГ). Разрешение на применение надропарина кальция выдано в 1985 г., и в начале 2000-х годов НМГ стали

приобретать доминирующее положение в лечении и профилактике ВТЭО, в том числе в онкологии. Процесс не был быстрым. Опасения относительно эффективности и безопасности НМГ преодолевались постепенно, на основании данных клинических исследований и реальной практики. Из наиболее значимых РКИ можно упомянуть исследование CLOT, показавшее снижение вероятности рецидива ВТЭО у пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом (КАТ) с 17% в группе антагониста витамина К (АВК) до 9% в группе далтепарина при почти одинаковом риске кровотечений в 4 и 6% соответственно. Через 1 год смертность в группе далтепарина составила 20% в сравнении с 36% в группе АВК [1]. С учетом необходимости длительного назначения антикоагулянтов в большинстве клинических ситуаций всегда существовала потребность уйти от лабораторного контроля при назначении АВК и неудобств парентерального введения гепаринов. Реализацией этого запроса стала разработка прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК).

Информация об авторе / Information about the author

✉Терешин Олег Станиславович – канд. мед. наук, зав. онкологическим отделением опухолей молочной железы ГБУЗ ЧОКЦОияМ. E-mail: olegter@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2906-6391

✉Oleg S. Tereshin – Cand. Sci. (Med.), Chelyabinsk Regional Clinical Center of Oncology and Nuclear Medicine. E-mail: olegter@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2906-6391

Таблица 1. Основные результаты клинических исследований прямых ингибиторов Ха фактора в онкологии Table 1. Main results of clinical studies of direct Xa factor inhibitors in oncology			
Параметры	CARAVAGGIO	Hokusai-VTE	SELECT-D
	апиксабан	эдоксабан	ривароксабан
Рецидив ВТЭО ПОАК, % далтепарин, % ОР (95% ДИ)	5,6 7,9 0,63 (0,37–1,07)	7,9 11,3 0,71 (0,48–1,06)	4,0 11,0 0,43 (0,19–0,99)
Большие кровотечения ПОАК, % далтепарин, % ОР (95% ДИ)	3,8 4,0 0,82 (0,40–1,69)	6,9 4,0 1,77 (1,03–3,04)	6,0 4,0 1,83 (0,68–4,96)
Большие желудочно-кишечные кровотечения ПОАК, % далтепарин, % ОР (95% ДИ)	1,9 1,7 1,05 (0,44–2,50)	3,8 1,1 –	3,9 2,0 –
Смерть от всех причин ПОАК, % далтепарин, % ОР (95% ДИ)	23,4 26,3 0,82 (0,62–1,09)	39,5 36,6 1,12 (0,92–1,37)	25,0 30,0 –
Примечание. ДИ – доверительный интервал.			

Сегодня мы наблюдаем очередной этап «глобальных» перемен – все более широкое применение ПОАК с таким же постепенным преодолением недоверия со стороны практикующих врачей.

ПОАК дают удобство перорального применения, не требуют лабораторного контроля эффекта, имеют предсказуемую фармакокинетику с быстрым наступлением эффекта и сравнительно небольшое количество лекарственных и пищевых взаимодействий. Успешный опыт применения ПОАК в лечении и вторичной профилактике ВТЭО в общей популяции пациентов стал стимулом для их применения у пациентов с КАТ. Возможность применения ПОАК в онкологической практике оценена в субанализах исследований, посвященных ВТЭО при различных заболеваниях, затем в серии РКИ, посвященных непосредственно КАТ. В 2014 г. объединенный анализ исследований EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE, сравнивших ПОАК ривароксабан и НМГ энноксапарин, продемонстрировал одинаково низкие цифры рецидива ВТЭО 5 и 7% соответственно. Риск большого кровотечения был значительно ниже для ривароксабана; относительный риск (ОР) 0,42 [2]. Исследование AMPLIFY, в котором сравнили апиксабан и стандартное лечение (НМГ с переходом на варфарин), показало снижение числа смертей по причине ВТЭО в группе апиксабана на 70% (ОР 0,3; $p=0,07$) при одновременном снижении частоты больших кровотечений, хотя и без статистической значимости – ОР 0,46; $p=0,83$ [3]. В 2018 г. опубликованы результаты исследования SELECT-D, где сравнили ривароксабан и далтепарин при КАТ. Частота рецидивов ВТЭО через 6 мес была ниже в группе ривароксабана (4% против 11% в группе НМГ) при некотором увеличении частоты больших кровотечений (6% против 4% соответственно) за счет пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При этом общее число кровотечений в группе ривароксабана было на 2,4% ниже [4]. Более позднее исследование Hokusai-VTE-Cancer, сравнивавшее далтепарин и ПОАК эдоксабан, также подтвердило эффективность ПОАК с некоторым увеличением при этом частоты кровотечений при опухолях ЖКТ. Рецидив ВТЭО произошел в 11,3% случаев в группе далтепарина против 7,9% в группе эдоксабана, с частотой больших кровотечений 4,0% против 6,9% для эдоксабана, большинство из которых отмечено при опухолях ЖКТ [5]. В ряде исследований ПОАК продемонстрировали такую же или меньшую частоту кровотечений по сравнению с НМГ. Исследование ADAM, сравнивавшее эффективность апиксабана и далтепарина, продемонстрировало снижение частоты рецидивов ВТЭО в группе ПОАК – 0,7% против 6,3% с низкой частотой больших кровотечений 0 и 1,4% соответственно; $p=0,138$ [6].

Исследование CARAVAGGIO (наиболее крупное по числу пациентов РКИ ПОАК при КАТ) сравнило эффективность апиксабана и далтепарина в лечении ВТЭО у 1168

онкологических пациентов. Частота рецидивов ВТЭО оказалась 5,6% в группе апиксабана и 7,9% в группе далтепарина. Частота больших кровотечений 3,8% против 4%, при этом также не отличалась частота больших желудочно-кишечных кровотечений, которая составила 1,9% (апиксабан) и 1,7% (далтепарин), частота не связанных с ЖКТ кровотечений – 1,9 и 2,2% соответственно [7, 8]. Данные субанализа исследования CARAVAGGIO позволили W. Ageno и соавт. заключить, что у пациентов, принимавших апиксабан, не отмечалось более высокой частоты желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с далтепарином, в том числе при раке ЖКТ [8]. Апиксабан является безопасной альтернативой НМГ для лечения пациентов с ВТЭО, ассоциированными с различными видами рака, включая злокачественные новообразования ЖКТ.

С учетом убедительной доказательной базы данных о безопасности и эффективности в настоящее время из группы ПОАК в России разрешены к применению прямые ингибиторы Ха фактора свертывания ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, а также прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат. Результаты основных исследований этих препаратов кратко представлены в табл. 1.

Клинические рекомендации

Все действующие клинические рекомендации по лечению и профилактике ВТЭО у онкологических пациентов предусматривают применение ПОАК, причем сфера их применения становится шире по мере накопления опыта, появления результатов новых РКИ и обновления клинических рекомендаций.

В нашей стране «новые» оральные антикоагулянты включены в Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО в 2015 г. Согласно этому документу, лечение тромбоза глубоких вен должно осуществляться НФГ, НМГ, фондапаринуксом натрия, АВК и «новыми» оральными антикоагулянтами (апиксабан, дабигатрана этексилат, ривароксабан). Раздел «Онкология» не содержал детализации по конкретным лекарственным препаратам [9].

В рекомендациях Ассоциации флебологов России 2023 г. ПОАК (дабигатрана этексилат, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан) указаны среди антикоагулянтов, рекомендованных для начальной и длительной терапии ВТЭО. Указаны клинические ситуации, когда их назначение не рекомендовано. Например, тромбоз эмболия легочной артерии высокого риска смерти, лечение пациентов в критическом состоянии, снижение клиренса креатинина. Наряду с термином ПОАК в тексте рекомендаций употребляется формулировка «прямые ингибиторы фактора Ха». Отмечено, что назначение ПОАК, в сравнении с НМГ и АВК, не влияет на общую смертность, но снижает риск больших кровотечений. Раздел, посвященный онкологии, содержит рекомендации по профилактике ВТЭО у пациентов онкологического профиля. Госпитализированным хирургическим онкологическим пациентам рекомендовано проводить профилактику ВТЭО в пред- и послеоперационном периоде с применением НМГ или фондапаринукса натрия до 28 дней. У пациентов с почечной недостаточностью рекомендован НФГ. При низком риске ВТЭО возможен отказ от антикоагулянтов. Для пациентов, получающих лекарственную противопухольную и/или лучевую терапию, при оценке по шкале Khogana 3 балла и более, а также при ограничении мобильности пациента, активной инфекции, компрессии опухоли крупных вен, герминогенной опухоли яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размером свыше 3,5 см, распространенном раке поджелудочной железы или легких, режимах химиотерапии множественной миеломы, основанных на иммуномодуляторах, ВТЭО в анамнезе рекомендуется применение НМГ и «ингибиторов Ха фактора свертывания крови, прошедших клинические испытания на данной категории пациентов». У пациентов с опухолями верхних отделов или эрозивно-язвенными поражениями ЖКТ, опухолями мочеполовой системы, при нефростоме, установленных центральных венозных катетерах, при заболеваниях печени, тромбоцитопении, скорости клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин предпочтительнее НМГ. Рекомендовано учитывать лекарственные взаимодействия ПОАК [10].

Наиболее широко применяемым отечественным руководством для практикующего онколога в вопросах лечения и профилактики КАТ в настоящее время можно считать рекомендации Российского общества клинической онкологии – RUSSCO. В редакции 2021, 2022 и 2023 г. лечение ВТЭО рекомендуется начинать с НМГ, гепарина натрия, фондапаринукса или ПОАК апиксабана и ривароксабана. В 2022 г. добавлен также эдоксабан после начальной терапии НМГ/НФГ в течение 5 дней. НМГ предпочтительнее НФГ в первые 5–10 дней при отсутствии тяжелых нарушений функции почек. ПОАК рекомендованы в качестве варианта терапии при низком риске кровотечения и отсутствии лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. В качестве критериев высокого риска кровотечения указаны опухоли верхних отделов ЖКТ, опухоли мочеполовой системы, нефростомы, центральный венозный катетер, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, заболевания печени, тромбоцитопения, скорость клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин. В редакции 2023 г. отмечено снижение частоты рецидивирующих тромбозов, но увеличение клинически значимых небольших кровотечений при применении прямых ингибиторов фактора Ха по сравнению с НМГ. Длительность АКТ составляет не менее 6 мес или дольше при активном онкологическом процессе или высоком риске рецидива. Отмечено, что НМГ и ПОАК предпочтительнее варфарина. Для профилактики ВТЭО у онкологических пациентов, подвергающихся большому хирургическому вмешательству, рекомендовано использовать НМГ, НФГ или фондапаринукс натрия. Длительность профилактики – 7–10 дней, а после открытых и эндоскопических вмешательств на органах брюшной полости и малого таза при наличии дополнительных факторов риска ВТЭО – до 4 нед. Пациентам с высоким риском ВТЭО, получающим противоопухолевую лекарственную терапию (или лучевую терапию), «следует рассмотреть тромбопрофилактику с помощью НМГ, НФГ, фондапаринукса или ПОАК, при отсутствии высокого риска кровотечения и межлекарственных взаимодействий». В качестве критерия высокого риска ВТЭО указана оценка по шкале Khorana ≥ 3 баллов, а также длительная иммобилизация, активная инфекция, компрессия опухолью крупных вен, герминогенная опухоль яичка с метастазами в забрюшинные лимфоузлы размерами свыше 5 см, опухоли головного мозга, высокий уровень D-димера. НМГ вводят за 2 ч до начала полихимиотерапии в течение всего курса и 1–2 дня после окончания каждого курса лечения, ПОАК – непрерывно, пока продолжается противоопухолевая терапия и 2 нед после завершения [11, 12].

Имеющие широкое распространение и авторитет американские рекомендации National Comprehensive Cancer Network (NCCN) при сравнении версий 2020 и 2023 г. демонстрируют расширение сферы применения ПОАК. Основу госпитальной профилактики ВТЭО по-прежнему составляют НМГ и НФГ, с возможным добавлением перемежающейся пневмокомпрессии для оперируемых пациентов. При этом в 2022 и 2023 г. для онкогинекологических, лапароскопических операций при колоректальном раке появилась опция перехода на ПОАК после короткого (1–7 дней) применения гепаринов. Продолжительность послеоперационной профилактики – до 4 нед при высоком риске ВТЭО. Критерии высокого риска: абдоминальные и тазовые операции, ВТЭО в анамнезе, постельный режим ≥ 4 дней, длительность операции более 2 ч, поздняя стадия болезни и возраст ≥ 60 лет. После выписки на амбулаторное лечение опции 2020 г. – НМГ, фондапаринукс, НФГ. Опции 2022 и 2023 г. – ПОАК на первом месте, далее идут далтепарин 5000 ЕД подкожно 1 раз в день, эноксапарин 40 мг подкожно 1 раз в день. Для амбулаторных пациентов, получающих противоопухолевое лечение, при оценке риска по шкале Khorana 2 балла и более препаратами выбора начиная с 2020 г. являются ПОАК, также рекомендованы далтепарин и эноксапарин.

При тромбозах глубоких вен для пациентов без поражения пищевода и желудка ПОАК с 2020 г. являются препаратами выбора и перечислены в следующей последовательности – апиксабан, эдоксабан (после 5 дней НМГ/НФГ), ривароксабан. Для пациентов с поражением пищевода и желудка предпочтительны НМГ – далтепарин, эноксапарин. Если вышеперечисленные

схемы противопоказаны или недоступны, рекомендованы другие варианты – дабигатран, фондапаринукс, НФГ, варфарин (вначале не менее 5 дней вместе с гепаринами). Минимальная продолжительность АКТ 3 мес (6 мес при тромбозах висцеральных вен) или неопределенно долго при сохранении факторов риска. Необходима регулярная переоценка противопоказаний к АКТ и риска кровотечений. ПОАК также рекомендованы к применению в случае развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Особо отмечено, что варфарин в онкологической практике уступает и ПОАК, и НМГ по критериям эффективности – безопасность. В случае тромбозов легочной артерии АКТ проводится по тем же принципам. В зависимости от тяжести рассматриваются дополнительные лечебные манипуляции, такие как системный или регионарный тромболизис, тромбэктомия или экстракорпоральная оксигенация крови, установка кава-фильтра. Антикоагулянты рекомендованы и для лечения тромбозов поверхностных вен при наличии тяготящих факторов, например протяженного или прогрессирующего тромбоза большой подкожной вены, близости тромба к глубоким венам. Конкретных схем лечения нет, отмечена возможность применения антикоагулянтов в профилактических дозах, продолжительность назначения от 6 нед до 3 мес, если тромб находится в 3 см от сафено-фemorального соустья или ближе [13].

Рекомендации Американского колледжа торакальных врачей (American College of Chest Physicians – CHEST) в редакции 2016 г. считали НМГ предпочтительнее при КАТ, чем АВК или ПОАК [14]. В 2021 г. рекомендации CHEST для лечения КАТ наилучшей опцией обозначают пероральные ингибиторы фактора Ха (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан). Отмечено, что эдоксабан и ривароксабан повышают риск кровотечений при люминальных гастроинтестинальных раках, а апиксабан – нет. Длительность лечебной фазы минимум 3 мес. При сохраняющихся факторах риска рекомендовано продление терапии с применением ПОАК (при невозможности – АВК) неопределенно долго, при регулярной повторной оценке риска кровотечения и риска ВТЭО. При продленной терапии для апиксабана рекомендована уменьшенная доза 2,5 мг 2 раза в день, а для ривароксабана – 10 мг 1 раз в день. Аспирин менее эффективен, но его применение возможно при отказе пациента от приема антикоагулянтов [15].

В 2018 г. Международное общество по тромбозу и гемостазу (International Society of Thrombosis and Hemostasis – ISTH) рекомендовало эдоксабан и ривароксабан для лечения ВТЭО у онкологических пациентов при условии низкого риска кровотечения, что исключает, в частности, опухоли ЖКТ [16]. С 2019 г. ПОАК рекомендованы обществом для профилактики ВТЭО у амбулаторных пациентов, получающих химиотерапию, при отсутствии высокого риска гастроинтестинального кровотечения и неблагоприятных лекарственных взаимодействий [17].

Рекомендации Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology – ASCO) в 2013 г. не предусматривали использование «новых» оральных антикоагулянтов в онкологической практике. В версии 2019 г. для лечения КАТ рекомендованы НМГ, НФГ, фондапаринукс и ривароксабан, в 2023 г. к ним добавлен апиксабан и предложен термин «прямые ингибиторы Ха фактора» вместо ПОАК. Для продленной фазы продолжительность не менее 6 мес рекомендованы НМГ, эдоксабан, ривароксабан или апиксабан. Следует соблюдать осторожность в случае назначения прямых ингибиторов Ха фактора пациентам с опухолями ЖКТ и мочеполовой системы. Применение АВК возможно при недоступности вышеперечисленных препаратов. Для профилактики ВТЭО у амбулаторных пациентов антикоагулянты рекомендованы при оценке по шкале Khorana 2 и более балла [18].

Американское общество гематологии (American Society of Hematology – ASH) в рекомендациях 2021 г. считает ПОАК средством выбора для профилактики ВТЭО у амбулаторных онкологических пациентов высокого риска. Эти же препараты предложены как альтернатива НМГ на начальной 7-дневной фазе лечения ВТЭО и далее как стандарт для продолжения лечения до 3–6 мес или дольше [19].

Европейское общество сосудистой хирургии (European Society for Vascular Surgery – ESVS) в 2021 г. для начального лечения

Таблица 2. Группы препаратов и сроки лечения ВТЭО у онкологического пациента согласно клиническим рекомендациям
Table 2. Drug groups and timing of treatment of venous thromboembolic complications in a cancer patient according to clinical guidelines

Клинические рекомендации	Начальная фаза	Продолжение терапии	Продленное применение
RUSSCO 2023 г.	5–7–10–21–30 дней. 1. НМГ. 2. Фондапаринукс. 3. НФГ. 4. ПОАК	6 мес. 1. НМГ. 2. ПОАК. 3. АВК	Неопределенно долго. 1. НМГ. 2. ПОАК. 3. АВК
NCCN 2023 г.	1. ПОАК или НМГ. 2. Фондапаринукс. 3. НФГ	≥3 мес 1. ПОАК или НМГ. 2. АВК	Неопределенно долго. 1. ПОАК или НМГ. 2. АВК
CHEST-22	1. ПОАК. 2. НМГ	3 мес 1. ПОАК или НМГ	Неопределенно долго 1. ПОАК. 2. АВК, аспирин
ESVS 2021 г.	1. НМГ. 2. Фондапаринукс, ПОАК или НФГ	3–6 мес То же + АВК	ПОАК

КАТ рекомендует НМГ с переходом на ПОАК после 3–6 мес. Отмечено, что фондапаринукс, ривароксабан, апиксабан и НФГ также являются возможными опциями для начальной фазы лечения с добавлением эдоксабана и АВК для продленной фазы. У пациентов без опухолей ЖКТ и мочеполовой сферы ПОАК могут быть применены для начального и продленного лечения (профилактики). Отмечено, что метаанализ проведенных клинических исследований говорит о незначительном снижении риска осложнений при использовании ПОАК (ОР 0,67). Снижение частоты больших кровотечений при использовании ПОАК по сравнению с АВК продемонстрировано только для режимов, не требующих применения гепаринов на начальном этапе лечения, – то есть для ривароксабана и апиксабана [20].

Основные клинические рекомендации кратко представлены в табл. 2.

Реальная практика

Судя по оценкам реальной клинической практики, несмотря на расширяющееся применение ПОАК в онкологии, они пока уступают по частоте назначения НМГ и АВК. По результатам анализа страховых заявок базы Humana Inc. (США) за 2007–2014 гг. из 2941 случая впервые диагностированных КАТ лечение проводилось НМГ в 25%, варфарином – в 47,7% и ривароксабаном – в 24,1% случаев. Средняя длительность лечения НМГ оказалась 3,3 мес при рекомендованных 6 мес. Полностью завершили курс только 37% пациентов. При использовании ПОАК и варфарина средняя длительность лечения составила 7,9 мес и 61% пациентов завершили 6-месячный курс при использовании оральных антикоагулянтов. Авторы делают выводы не только о том, что приверженность пациентов лечению выше при использовании пероральных препаратов, но и о том, что варфарин продолжает занимать более значимую долю рынка, чем это могло бы быть исходя из актуальных клинических рекомендаций [21].

А. Cohen и соавт. провели анализ баз данных нескольких страховых компаний США в следующий за предыдущей публикацией период 2014–2018 гг. Задачей было сравнение эффективности и безопасности в реальной практике апиксабана, варфарина и НМГ у пациентов с венозными тромбозами и активным раком. В выборке лечение КАТ апиксабаном проводили в 3393 случаях, НМГ – в 6108 и варфарином – в 4585. Для среднего срока наблюдения 6 мес в группе апиксабана имело место снижение риска рецидива ВТЭО на 39% по сравнению с НМГ (ОР 0,61, 95% доверительный интервал 0,47–0,81) и на 32% по сравнению с варфарином. Получавшие апиксабан пациенты имели снижение риска большого кровотечения на 37% и небольшого клинически значимого кровотечения – на 29% по сравнению с НМГ. По сравнению с варфарином в группе апиксабана снижение риска больших и небольших

кровотечений составило 27 и 11% соответственно [22]. По количеству случаев видно, что апиксабан при КАТ назначался в данный период времени приблизительно на 1/3 реже варфарина и почти в 2 раза реже НМГ, но имеется значительный рост частоты назначения по сравнению с предшествующим периодом.

L. Bertolotti и соавт. провели анализ Французской национальной базы данных здравоохранения за 2013–2018 гг. Зарегистрировано 39 023 случая ВТЭО, ассоциированных с раком. В 81,42% случаев лечение проводили НМГ и продолжали в среднем 3,84 мес. В сравнительно небольшой доле случаев пациентов переводили с НМГ на ПОАК: на ривароксабан в 5,8%, на апиксабан в 1,74%, на другие ПОАК или их комбинации в 6,98% и на АВК в 4,08% случаев. Средняя продолжительность лечения после перевода оказалась для АВК равной 5,26 мес, для ривароксабана – 5,85 и апиксабана – 5,73 мес. Рецидив ВТЭО произошел в 3,96% случаев, госпитализации по поводу кровотечения – в 3,54% [23].

Ретроспективный анализ нескольких баз данных США в амбулаторном и стационарном онкологическом звене за июнь 2015 – май 2018 г. провели J. Lotya и соавт. Идентифицированы 10 527 пациентов с ВТЭО, из них только варфарин получали 33,7%, парентеральные антикоагулянты + варфарин – 29,7%, только ривароксабан – 12,9%, парентеральные антикоагулянты + ривароксабан – 8,1%, парентеральные антикоагулянты + апиксабан – 8,0%, только апиксабан – 7,2%, другие оральные антикоагулянты – 3,4% [24]. Авторы также отметили несоответствие структуры назначений действующим клиническим рекомендациям.

Заключение

В настоящее время любому онкологу необходимо иметь багаж знаний, достаточный для самостоятельного и обоснованного решения вопросов, связанных с профилактикой и лечением КАТ. Какой препарат использовать? НМГ остаются здесь универсальным и безошибочным ответом, особенно на начальном этапе лечения. При этом у ряда пациентов, особенно у не имеющих опухолей ЖКТ и мочеполовой системы, ПОАК могут быть применены и как стартовая терапия. После завершения начальной фазы терапии, особенно при амбулаторных вариантах лечения, удобство применения ПОАК по сравнению с НМГ приобретает еще большее значение. Дешевизна варианта с переходом на варфарин нивелируется необходимостью лабораторного контроля, сложностью регулирования дозы при изменениях международного нормализованного отношения, которые неизбежно будут происходить. Наконец, для продленной профилактики, при условии равной с НМГ эффективности, ПОАК выглядят как самый разумный выбор для большей части пациентов, особенно с учетом фармакоэкономических преимуществ. С точки зрения безопасности предпочтительным ПОАК выглядит апиксабан, который продемонстрировал в исследовании CARAVAGGIO сходные с НМГ показатели частоты кровотечений, в том числе и у пациентов с раком ЖКТ. По мере накопления опыта и данных РКИ происходит расширение показаний к применению ПОАК и появляется более четкое понимание, в каких группах пациентов они будут максимально эффективны и безопасны.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lee AY, Rickles FR, Julian JA, et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2123-9. DOI:10.1200/JCO.2005.03.133
- Prins MH, Lensing AW, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): A pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol*. 2014;1(1):e37-46. DOI:10.1016/S2352-3026(14)70018-3
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: Results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost*. 2015;13(12):2187-91. DOI:10.1111/jth.13153
- Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor with Low Molecular Weight Heparin in Patients with Cancer with Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018;36(20):2017-23. DOI:10.1200/JCO.2018.78.8034
- Mulder FL, van Es N, Kraaijpoel N, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patient groups with different types of cancer: Results from the Hokusai VTE Cancer study. *Thromb Res*. 2020;185:13-9. DOI:10.1016/j.thromres.2019.11.007
- McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411-21. DOI:10.1111/jth.14662
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599-607. DOI:10.1056/NEJMoa1915103
- Agno W, Vedovati MC, Cohen A, et al. Bleeding with Apixaban and Dalteparin in Patients with Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Caravaggio Study. *Thromb Haemost*. 2021;121(5):616-24. DOI:10.1055/s-0040-1720975
- Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомических осложнений. *Флебология*. 2015;9(4-2):3-52 [Bokeria LA, Zatevakin II, Kirienko AI, et al. Russian clinical guidelines on diagnostics treatment and prevention of venous thromboembolism. *Flebologiya*. 2015;9(4-2):3-52 (in Russian)].
- Селиверстов Е.И., Лобастов К.В., Илюхин Е.А., и др. Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов. *Флебология*. 2023;17(3):152-296 [Seliverstov EI, Lobastov KV, Ilyuhin EA, et al. Prevention diagnostics and treatment of venous thromboembolism. Expert guidelines. *Flebologiya*. 2023;17(3):152-296 (in Russian)]. DOI:10.17116/flebo202317031152
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-2):159-70 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, et al. Practical guidelines on prevention and treatment of venous thromboembolism in oncology patients. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2022;12(3s2-2):159-70 (in Russian)].
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозомических осложнений у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. *Злокачественные опухоли*. 2023;13(3s2):167-78 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, et al. Practical guidelines on prevention and treatment of venous thromboembolism in oncology patients. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2023;12(3s2):167-78 (in Russian)].
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease; 2023. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1423>. Accessed: 01.12.2023.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. 2016;149:315-52. DOI:10.1016/j.chest.2015.11.026
- Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-608. DOI:10.1016/j.chest.2021.07.055
- Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2018;16(9):1891-4. DOI:10.1111/jth.14219
- Wang T, Zwicker JL, Ay C, et al. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2019;17(10):1772-8. DOI:10.1111/jth.14564
- Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(16):3063-71. DOI:10.1200/JCO.23.00294
- Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: Prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 2021;5(4):927-74. DOI:10.1182/bloodadvances.2021004734
- Kakkos SK, Gohel M, Baekgaard N, 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. DOI:10.1016/j.ejvs.2020.09.023
- Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017;1(1):14-22. DOI:10.1002/rth2.12002
- Cohen A, Keshishian A, Lee T, et al. Effectiveness and safety of apixaban, low-molecular-weight heparin, and warfarin among venous thromboembolism patients with active cancer: A U.S. claims data analysis. *Thromb Haemost*. 2021;121(3):383-95. DOI:10.1055/s-0040-1718728
- Bertoletti L, Gusto G, Khachatryan A, et al. Anticoagulant Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Venous Thromboembolism and Active Cancer – a Nationwide Cohort Study in France. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):670. DOI:10.1182/blood-2021-147748
- Lotya J, Dhamane A, Rosenblatt L, et al. Discordance between Treatment Guideline Recommendations and Real-World Practice in a Group of Large Integrated Delivery Networks for Venous Thromboembolism (VTE) Patients: A Closer Look at VTE Patients with Cancer. *Blood*. 2021;138(Suppl. 1):1951.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 05.03.2024



OMNIDOCTOR.RU