

ISSN 2307-1109 (Print)
ISSN 2658-5952 (Online)

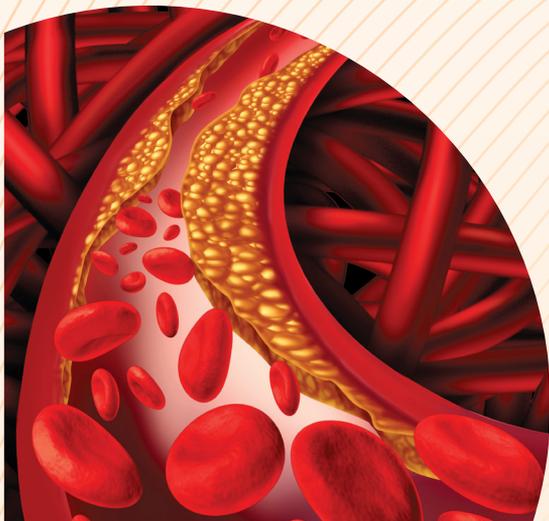
АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

ATHEROTHROMBOSIS • АТЕРОТРОМБОЗ

РЕПРИНТНОЕ ИЗДАНИЕ

Роль апиксабана в лечении венозных
тромбоэмболических осложнений
у больных с активным раком



1 | 2020

WWW.ATHEROTROMBOZ.RU



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ: WWW.NOAT.RU



Обзорная статья/Review article

Роль апиксабана в лечении венозных тромбозных осложнений у больных с активным раком

Е.П. Панченко, ORCID: 0000-0002-9158-2522, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Резюме

Связь венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) с онкологическими заболеваниями хорошо известна. Современные рекомендации по лечению ВТЭО у больных с онкозаболеванием рекомендуют в первые 6 месяцев лечение подкожными инъекциями НМГ. Появление доказательств о сравнимой эффективности и безопасности четырех ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) с традиционной терапией НМГ и дальнейшим переходом на АВК привело к их одобрению для лечения ВТЭО. Но эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с длительной терапией НМГ у больных ВТЭО и раком до недавнего времени ограничивалась единичными рандомизированными исследованиями (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D), в которых эдоксабан и ривароксабан сравнивались с дальтепарином. Результаты оказались близкими: частота рецидивов ВТЭО в группах ПОАК оказалась меньше, чем у получавших дальтепарин, но количество кровотечений больше, в основном за счет кровотечений из ЖКТ. В марте 2020 г. были опубликованы результаты проспективного рандомизированного открытого исследования Caravaggio, которое предполагало продемонстрировать, что результаты назначения перорального апиксабана с целью предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированным ВТЭО окажутся не хуже, чем при подкожных инъекциях НМГ, и при этом не вызовут увеличения крупных кровотечений. Результаты исследования показали, что рецидивы ВТЭО в группе апиксабана составили 5,6%, а в группе дальтепарина 7,9% (ОР – 0,63; 95% ДИ [0,37–1,07]; $P < 0,001$ для «не хуже»; $P = 0,09$ для «лучше»). Большие кровотечения отмечались в 3,8% случаев в группе апиксабана и у 4,0% больных, получавших дальтепарин (ОР 0,82; 95% ДИ [0,40–1,69]; $P = 0,60$). Большие ЖКТ-кровотечения в процессе лечения были зафиксированы у 11 больных (1,9%) в группе апиксабана и у 10 больных (1,7%), получавших дальтепарин. Пероральный апиксабан оказался не хуже подкожных инъекций дальтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных. В отличие от исследований с ривароксабаном и эдоксабаном, у больных, получавших апиксабан, не отмечено увеличения риска больших кровотечений, в том числе из желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: рак, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоз легочной артерии, прямые пероральные антикоагулянты, дальтепарин, апиксабан

Для цитирования: Панченко Е.П. Роль апиксабана в лечении венозных тромбозных осложнений у больных с активным раком. *Атеротромбоз*. 2020;(1):47–54. doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-3-54.

Конфликт интересов: автор является лектором: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, ASPEN; членом научного (консультативного) совета: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; MEDICINES; и участвовал в следующих клинических исследованиях: Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK. Статья опубликована при поддержке компании «Пфайзер». В статье может быть выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

Apixaban role in the treatment of venous thromboembolic complications in patients with active cancer

Elizaveta P. Panchenko, ORCID: 0000-0002-9158-2522, e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

The relationship of venous thromboembolic complications (VTEC) to cancer is well known. Modern recommendations for the treatment of VTEC in patients with cancer suggest treatment with subcutaneous injections of LMWH in the first 6 months. The emergence of evidence of comparable efficacy and safety of four OACs (dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban) with traditional LMWH treatment and further transition to VKA led to their approval for VTEC treatment. But the efficacy and safety of OACs compared to long-term LMWH treatment in VTEC and cancer patients until recently was limited to single randomized studies

(Hokusai VTE Cancer and SELECT-D), in which edoxaban and rivaroxaban were compared to dalteparin. The results were close: the recurrence rate of VTEC in OAC groups was lower than in those receiving dalteparin, but the number of bleedings was higher, mainly due to gastrointestinal bleeding. In March 2020, the results of a prospective randomized open Caravaggio study were published to demonstrate that the results of prescription of oral apixaban in order to prevent relapse of VTEC in patients with cancer-associated VTEC will not be worse than those of subcutaneous LMWH injections, and will not cause an increase in major bleedings. The study results showed that relapses of VTEC in the apixaban group were 5.6% and in the dalteparin group 7.9% (RA 0.63; 95% CI [0.37–1.07]; $P < 0.001$ for «not worse»; $P = 0.09$ for «better»). Heavy bleeding was observed in 3.8% of cases in the apixaban group and in 4.0% of patients receiving dalteparin (RA 0.82; 95% CI [0.40–1.69]; $P = 0.60$). Large gastrointestinal bleedings during treatment were recorded in 11 patients (1,9%) in the apixaban group and in 10 patients (1,7%) receiving dalteparin. Oral apixaban proved to be no worse than subcutaneous dalteparin injections in the treatment of VTEC in cancer patients. Unlike studies with rivaroxaban and edoxaban, there was no increase in risk of large bleeding, including from the gastrointestinal tract, in patients receiving apixaban.

Keywords: cancer, lower-extremity deep vein thrombosis, pulmonary embolism, direct oral anticoagulants, dalteparin, apixaban

For citation: Panchenko E.P. Role of apixaban in the treatment of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. *Atherotromboz = Atherothrombosis*. 2020; (1):47–54. (In Russ.) doi: 10.21518/2307-1109-2020-1-47-54.

Conflict of interest: The author is a lecturer in: SANOFI, Takeda-NYCOMED, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Bayer, Lilly, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, MEDICINES, ASPEN; member of the scientific (advisory) council: SANOFI, Bayer, Lilly, AstraZeneca; Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Lilly; MEDICINES; and participated in the following clinical trials: Pfizer, Bristol-Myers Squibb; Boehringer Ingelheim; SANOFI; AstraZeneca; Daiichi Sankyo Pharma Development; GlaxoSmithKline DMPK. This article was published with the support of Pfizer. The article may show the author's position, which may differ from the Pfizer's position.

ПРОБЛЕМА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РАКОМ

Связь венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), объединяющих тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), с онкологическими заболеваниями хорошо известна. Установлено, что риск ВТЭО у онкологических больных в 4 раза выше, чем в популяции [1], а у каждого пятого пациента с активным онкологическим заболеванием возникает первый эпизод ВТЭО. С другой стороны, у 10% больных с непровоцированным ВТЭО в течение 1-го года находят рак. По данным регистра GARFIELD-VTE, отследившего судьбу более 10000 больных ВТЭО, более половины (54%) из них умирают по причине онкологических заболеваний.

Факторы риска ВТЭО у больного с активным раком обусловлены не только характеристиками самого пациента (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и тромбофилий), но и характеристикой самой опухоли, включая локализацию, гистологическую характеристику, стадию заболевания. Среди факторов риска, связанных с лечением, имеет значение не только хирургическое лечение и факт иммобилизации

в виде постельного режима, но и специфическая терапия рака, включающая химиотерапию, иммунотерапию, применение препаратов, стимулирующих эритропоэз, а также установку «портов» и центральных венозных катетеров. Способствуют развитию ВТЭО у онкологических больных имеющиеся выраженная экспрессия тканевого фактора опухолевыми клетками и активация системы свертывания крови (ССК), сопровождающаяся повышением маркеров активации ССК, микрочастиц и Д-Димера.

Хорошо известно, что не все опухоли одинаково тромбогенны. По данным [2] ВТЭО наиболее часто встречаются у больных с раком поджелудочной железы (19%), желудка (15,8%), легких (13,9%), яичников (11%), кишечника (10,6%) и мочевого пузыря (8,2%). Течение и лечение ВТЭО у больных активным раком наиболее тяжелое. Эти пациенты чаще умирают, а также переносят больше крупных кровотечений и рецидивов ВТЭО, чем больные ВТЭО без онкозаболевания. Современные рекомендации по лечению ВТЭО у больных с онкозаболеванием рекомендуют в первые 6 месяцев лечение подкожными инъекциями НМГ. Преимущество НМГ перед АВК в лечении ВТЭО у онкобольных

было показано в ряде исследований и их мета-анализе [3–8]. К сожалению, как сообщалось Khorana et al [9], только 50% больных с рак-ассоциированным тромбозом полноценно лечатся инъекциями НМГ, и причина этому – необходимость ежедневных подкожных инъекций.

ПРЯМЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ ВТЭО У БОЛЬНЫХ РАКОМ

Появление доказательств сравнимой эффективности и безопасности четырех ПОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан) с традиционной терапией НМГ и дальнейшим переходом на АВК привело к их одобрению для лечения ВТЭО [10–15]. Но эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с длительной терапией НМГ у больных ВТЭО и раком до недавнего времени ограничивалась единичными исследованиями. В 2018 г. были обнародованы результаты двух рандомизированных исследований (Hokusai VTE Cancer и SELECT-D), в которых соответственно эдоксабан и ривароксабан сравнивались с дальтепарином. Многоцентровое рандомизированное исследование Hokusai VTE Cancer [16], включившее 1050 больных с рак-ассоциированными ВТЭО,

продемонстрировало преимущества эдоксабана перед дальтепарином в отношении профилактики рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов, но при этом ассоциировалось с увеличением риска больших кровотечений (табл. 1). Стоит подчеркнуть, что разница в частоте крупных кровотечений была за счет увеличения частоты кровотечений из верхних отделов ЖКТ.

Результаты второго проспективного открытого рандомизированного исследования SELECT-D были опубликованы в июле 2018 г. [17]. В это небольшое исследование, не достигшее достаточной статистической мощности, включили 406 больных раком с признаками острого ВТЭО. Результаты оказались похожими на результаты исследования с эдоксабаном: частота рецидивов ВТЭО в группе ривароксабана оказалась меньше, но количество кровотечений больше, в основном за счет кровотечений из ЖКТ у больных с раком желудка и пищевода (4 из 11 больных в группе ривароксабана против 1 из 19 в группе дальтепарина). Увеличение частоты кровотечений у этих больных привело к изменению протокола исследования, заключавшегося в исключении пациентов с указанной выше патологией ЖКТ от участия в исследовании.

ТАБЛИЦА 1. Накопительная частота рецидивов ВТЭО и больших кровотечений за 6 месяцев у онкобольных, получающих антикоагулянты [5, 16, 17, 18, 20],
TABLE 1. Accumulative frequency of relapses of VTEC and large bleedings during 6 months in cancer patients receiving anticoagulants [5, 16, 17, 18, 20]

	CARAVAGGIO, 2020 [20] n = 1155		ADAM, 2019 n = 287		SELECT-D n = 406		Hokusai VTE Cancer n = 1046		CLOT	
	Дальтепарин	Апиксабан	Дальтепарин	Апиксабан	Дальтепарин	Ривароксабан	Дальтепарин	Эдоксабан	Дальтепарин	АВК
Рецидивы ВТЭО (%)	7,9%	5,6%	6,3%	0,7%	11%	4%	8,8%	6,5%	9%	17%
Большие кровотечения (%)	4,0%	3,8%	1,4%	0%	4%	6%	3,2%	5,6%	6%	4%

И, наконец, в 2019 г. было опубликовано небольшое исследование ADAM [18], в котором у 287 пациентов с рак-ассоциированным ВТЭО сравнили еще один ПОАК – апиксабан и дальтепарин. Как видно из данных, представленных в *табл. 1*, первый опыт применения апиксабана оказался обнадеживающим в отношении как эффективности, так и безопасности.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ТЭЛА, обновленных в 2019 г. [19] совместно с Европейским респираторным обществом, впервые эдоксабан и ривароксабан рекомендованы для лечения рак-ассоциированных ВТЭО с классом доказательности II и уровнями соответственно В и С. По всей видимости, недостаточная мощность исследования SELECT-D явилась основанием для определения позиции ривароксабана в лечении рак-ассоциированного ВТЭО в виде уровня С (мнение экспертов).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CARAVAGGIO (АПИКСАБАН ПРОТИВ ДАЛЬТЕПАРИНА У БОЛЬНЫХ АКТИВНЫМ РАКОМ И ОСТРЫМ ВТЭО)

В марте 2020 г. на сессии Американского колледжа кардиологов (ACC) были доложены результаты проспективного рандомизированного открытого исследования Caravaggio [20], которое предполагало продемонстрировать, что назначение перорального апиксабана с целью предотвращения рецидивов ВТЭО у больных с рак-ассоциированным ВТЭО окажется не хуже результатов при подкожных инъекциях НМГ и при этом не вызовет увеличения крупных кровотечений. Исследование было международным, рандомизированным, контролируемым и открытым.

В исследование включали больных с верифицированным раком при наличии у них симптомного или случайно выявленного проксимального ТГВ нижних конечностей, или симптомной ТЭЛА, или случайно обнаруженной ТЭЛА

на уровне сегментов легких и проксимальнее. Случайно обнаруженными считали ТГВ/ТЭЛА, выявленные с помощью визуализирующих методов, выполненных не с целью диагностики ВТЭО. Среди всей популяции включенных больных частота случайно выявленных ВТЭО составила около 20%. Больной мог иметь любой тип рака, кроме базально-клеточной или чешуйчато-клеточной карциномы кожи, первичной опухоли мозга или метастазов в мозг и острой лейкемии. Активным раком считались следующие состояния: диагноз «онкозаболевание», установленный в течение не более 6 месяцев до включения в исследование, проводимая терапия рака на момент включения или в течение 6 месяцев до рандомизации, поздние стадии рака или наличие метастазов. Раком в анамнезе считалось онкозаболевание, диагностированное не более двух лет назад до включения в исследование, подобных пациентов в исследовании оказалось около 20%.

В исследование не включали больных моложе 18 лет, с III или IV ст. физической активности по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), с ожидаемой продолжительностью жизни менее 6 месяцев, принимавших лечебные дозы НМГ, НФГ, фондапаринукса, АВК в течение трех дней до рандомизации, при наличии иных показаний к лечению антикоагулянтами, сопутствующей терапии сильными ингибиторами СYP-3A4 и P-gp, а также нуждающихся в приеме клопидогрела, далтепарина, тикагрелора или аспирина в дозе > 165 мг в день или двойной антитромбоцитарной терапии. Исключением также было наличие активного кровотечения или противопоказаний к назначению антикоагулянтов из-за высокого риска кровотечения при уровнях Hb < 8 г/дл, тромбоцитов < $75 \times 10^9/\text{л}$ и КлКр < 30 мл/мин.

Протокол исследования заключался в том, что пациенты, соответствующие описанным выше критериям, рандомизировались с помощью интерактивной онлайн-системы в соотношении 1:1 в группы апиксабана или дальтепарина

и стратифицировались по типам «симптомное» или «случайно найденное ВТЭО». Случайно найденные ВТЭО составили не более 20% в каждой из групп. Лечение с помощью НФГ, НМГ или фондапаринукса до рандомизации допускалось в течение не более 72 ч. Апиксабан назначался *per os* в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, а затем доза уменьшалась до 5 мг 2 раза в день. Дальтепарин назначался в виде подкожных инъекций один раз в сутки в дозе 200 МЕ на один кг веса в течение первого месяца, а затем доза уменьшалась до 150 IU на один кг веса пациента. Максимально возможная доза дальтепарина составляла 18000 МЕ в сутки. Антикоагулянтная терапия продолжалась 6 месяцев, после чего пациенты продолжали наблюдаться еще в течение 30 дней.

Конечными точками эффективности был верифицированный рецидив проксимального ТГВ или ТЭЛА в период лечения с отдельным анализом проксимального ТГВ нижних конечностей (симптомного или случайно найденного), симптомного ТГВ верхних конечностей, симптомной или случайно найденной ТЭЛА. Конечной точкой безопасности было большое кровотечение, определявшееся как острое кровотечение, сопровождающееся одним или более следующими признаками: снижение $Hb \geq 2$ г/л; потребовавшее переливания ≥ 2 упаковок эритроцитной массы; кровотечение в критический орган: внутричерепное, в спинной мозг, внутриглазное, в перикард, внутрисуставное, внутримышечное с синдромом сдавления или ретроперитонеальное, фатальное или кровотечение, потребовавшее хирургического вмешательства. Конечная точка безопасности анализировалась в период лечения плюс в 72 ч после приема последней дозы антикоагулянта. Визиты пациентов осуществлялись через 1, 3, 6 и 7 месяцев после рандомизации.

С апреля 2017 по июнь 2019 г. в 119 центрах было рандомизировано 1170 больных, из них 1155 пациентов были включены в модифицированный ITT- (Intention To Treat) анализ,

объединявший больных, получивших хотя бы одну дозу препарата (576 пациентов в группу апиксабана и 579 больных в группу дальтепарина). Демографические и клинические характеристики больных обеих групп оказались похожими. Средний возраст больных был 67 лет, больных мужского пола было около 50%. Больных с сочетанием ТГВ и ТЭЛА было около 50%, только с ТГВ – 50%, у 20% больных ВТЭО было случайно найденным. Активный рак был у подавляющего большинства больных (97%), у 68% больных имелись метастазы или локальный рецидив опухоли. При включении в исследование 62% больных получали специфическое лечение рака, четверть больных получала его в предшествующие 6 месяцев и 60% больных получали его в период лечения ВТЭО. Среди включенных в исследование больных с ВТЭО колоректальный рак был отмечен в 21% случаев, рак легкого – в 17%, рак молочной железы – у 13% больных. Гинекологические раки отмечались у 10%, поджелудочной железы – у 7,5%, рак верхних отделов ЖКТ – 4,7%. Раки крови отмечались у 7,5% больных.

Первичная конечная точка эффективности – рецидивы ВТЭО в группе апиксабана – составила 5,6%, а в группе дальтепарина – 7,9% (ОР – 0,63; 95% ДИ [0,37–1,07]; $P < 0,001$ для «не хуже»; $P = 0,09$ для «лучше»). Первичная конечная точка безопасности – большие кровотечения – отмечалась в 3,8% случаев в группе апиксабана и у 4,0% больных, получавших дальтепарин (ОР 0,82; 95% ДИ [0,40–1,69]; $P = 0,60$). Большие ЖКТ-кровотечения в процессе лечения были зафиксированы у 11 больных (1,9%) в группе апиксабана и у 10 больных (1,7%), получавших дальтепарин. Из них из верхних отделов ЖКТ соответственно 5 и 6, а из нижних – 6 и 4 кровотечения. Клинически значимых кровотечений из ЖКТ было 11 в группе апиксабана и 15 в группе дальтепарина, из них из верхних отделов ЖКТ соответственно 2 и 8, а из нижних отделов –

9 и 7 кровотечений. Большие неЖКТ-кровотечения отмечены соответственно у 11 (1,9%) и 13 (2,2%) больных. В группе дальтепарина было два фатальных кровотечения, а у пациентов, получавших апиксабан, фатальных кровотечений не было.

За период исследования (210 дней) в группе апиксабана умерло 135 больных (23,4%), а среди больных, получавших дальтепарин, – 153 (26,4%). Основной причиной смерти был рак, от которого умерло 85,2% в группе апиксабана и 88,2% больных, лечившихся дальтепарином, кроме этого в каждой группе было по четыре смерти, связанной с ВТЭО, и по две смерти по причине кровотечений.

Анализ исходов в подгруппах, сформированных на основании характеристик включенных больных, выявил взаимодействие лишь в отношении эффективности лечения ВТЭО в зависимости от возраста. Значение «р для взаимодействия» в подгруппах больных, получавших апиксабан и дальтепарин, сформированных по возрасту «моложе 65 лет»; «65–75 лет» и «старше 75 лет», составило 0,0065.

Таким образом, результаты исследования CARAVAGGIO продемонстрировали, что пероральная форма апиксабана не уступает подкожным инъекциям дальтепарина в лечении ВТЭО у больных с активным раком. Продемонстрированная эффективность апиксабана устойчиво сохраняется во всех подгруппах больных и, несомненно, свидетельствует в пользу использования ПОАК в лечении больных с рак-ассоциированным венозным тромбозом. Следует отметить, что абсолютное число ВТЭО было меньше в группе апиксабана за счет меньшего числа рецидивирующей ТЭЛА 19 (3,3%) против 32 (5,5%), ОР 0,87, 95% ДИ [0,34–2,21]. Стоит отметить, что кривые накопления ВТЭО в группах апиксабана и дальтепарина разошлись через 30 дней, когда по условиям протокола суточная доза дальтепарина уменьшалась на 50 МЕ/кг веса пациента.

Частота больших кровотечений, включая ЖКТ-кровотечения, оказалась одинаковой у больных в группе апиксабана и дальтепарина, что является основным отличием от результатов исследований SELECT-D и Hokusai-cancer, в которых ривароксабан и эдоксабан продемонстрировали больше геморрагических осложнений, чем дальтепарин (табл. 1). Следует подчеркнуть близкую частоту больших кровотечений в группе дальтепарина во всех исследованиях с ПОАК. Кровотечений, не соответствующих критериям больших, было больше в группе апиксабана, что в целом совпадает с данными, полученными с другими ПОАК в аналогичной ситуации [5, 16, 17].

В исследовании CARAVAGGIO оказались пациенты с наиболее часто встречающимися видами рака. Большинство больных имели так называемый активный рак, требующий противоопухолевой терапии. Пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта было около одной трети (колоректальный рак – 20%, рак поджелудочной железы – 7,5%, рак верхних отделов ЖКТ – 4,5%). Наиболее тромбогенные опухоли – рак легких и поджелудочной железы – отмечались соответственно у 17 и 7,5% больных в каждой группе. При включении в исследование не было ограничений, связанных с видом проводимой противоопухолевой терапии, и различные ее варианты одинаково часто применялись в группах апиксабана и дальтепарина. В каждой группе около 20% больных получали антимаболиты; 15% пациентов – препараты на основе платины; 9% – моноклональные антитела; таксаны – 7%; гормональную терапию – 10% больных, при этом один пациент мог получать более одного противоопухолевого препарата.

Следует отметить, что пациенты, включенные в исследование CARAVAGGIO, были достаточно тяжелыми, около 30% больных умерло в период исследования. Самой частой причиной смерти (более 85%) в обеих группах был рак,

фатальные ВТЭО отмечались у 4 (3%) больных в группе апиксабана и 4 (2,6%) больных в группе дальтепарина. Следует отметить, что по данным [21], в популяции онкопациентов в целом смерть от ТЭЛА существенно выше и составляет около 9%. Кровотечений как причины смерти было немного, по два в каждой группе, причем оба фатальных кровотечения в группе апиксабана произошли более чем через 3 дня после отмены апиксабана.

В исследовании CARAVAGGIO были и ограничения, связанные с отсутствием плацебо – инъекций дальтепарина, что сделало исследование открытым. Причиной тому послужили этические соображения, касающиеся нежелательности дополнительных инъекций у тяжелых онкологических больных. Кроме того, в исследовании не включали больных моложе 18 лет, а также пациентов с поражением головного мозга по соображениям безопасности. Несмотря на то, что кровотечений из ЖКТ не было больше в группе апиксабана, анализ их частоты не был запланирован в виде специальной конечной точки. Размер исследования не был достаточным для анализа кровотечений, тем не менее исследование CARAVAGGIO оказалось самым крупным из всех, в которых

изучалась эффективность и безопасность ПОАК у пациентов с рак-ассоциированными ВТЭО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует подчеркнуть, что пероральный апиксабан оказался не хуже подкожных инъекций дальтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных. В отличие от исследований с ривароксабаном и эдоксабаном, у больных, получавших апиксабан, не отмечено увеличения риска больших кровотечений, в том числе из желудочно-кишечного тракта, поэтому результаты самого крупного на сегодняшний день исследования CARAVAGGIO увеличивают долю онкобольных с ВТЭО, которые могут лечиться ПОАК, включая больных с раком ЖКТ. Есть все основания полагать, что рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ТЭЛА, опубликованные в сентябре 2019 г. будут в ближайшее время обновлены за счет добавления апиксабана в перечень препаратов, рекомендованных для лечения рак-ассоциированных венозных тромбозов.

Поступила/Received 12.05.2020

Поступила после рецензирования/Revised 25.05.2020

Принята в печать/Accepted 25.05.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Heit J.A., O'Fallon W.M., Petterson T.M., Lohse C.M., Silverstein M.D., Mohr D.N. Relative Impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(11):1245–1248. doi: 10.1001/archinte.162.11.1245.
2. Khorana A., Dalal M., Lin J., Connolly G.C. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119(3):648–555. doi: 10.1002/cncr.27772.
3. Lee A.Y., Kamphuisen P.W., Meyer G., Bauersachs R., Janas M.S., Jarner M.F., Khorana A.A. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):677–686. doi: 10.1001/jama.2015.9243.
4. Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G., Rigas J.R., Lyons R.M., Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(4):389–396. doi: 10.1177/1076029606293692.
5. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:146–153. doi: 10.1056/NEJMoa025313.
6. Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J., Lorcerie B., Gruel Y., Solal-Celigny P. et al. Comparison of low-molecular-

- weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1729–1735. doi: 10.1001/archinte.162.15.1729.
7. Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F., Mah A.F., Burke N., Dear R. et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006;119(12):1062–1072. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.022.
 8. Posch F., Konigsbrugge O., Zielinski C., Pabinger I., Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res.* 2015;136(3):582–589. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.011.
 9. Khorana A., Yanicelli D., McCrae K.R., Milentijevic D., Crivera C., Nelson W.W., Schein J.R. Evaluation of US prescription patterns: are treatment guidelines for cancer-associated venous thromboembolism being followed? *Thromb Res.* 2016;145:51–53. doi: 10.1016/j.thromres.2016.07.013.
 10. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., Mismetti P., Schellong S., Eriksson H. et al. RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(2):2342–2352. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
 11. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499–2510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
 12. EINSTEIN-PE Investigators, Buller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., Decousus H., Jacobson B.F., Minar E. et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287–1297. doi: 10.1056/NEJMoa1113572.
 13. Prins M.H., Lensing W.A.A., Bauersachs R., van Bellen B., Bounameaux H., Brighton T.A. 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. *Thromb J.* 2013;11(1):21. doi: 10.1186/1477-9560-11-21.
 14. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Jonson M. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799–808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
 15. Hokusai-VTE Investigators, Buller H.R., Décousus H., Grosso M.A. et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406–1415. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
 16. Raskob G.E., van E.N., Verhamme P., Carrier M., Di Nisio M., Garcia D. et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615–624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
 17. Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C. 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):2017–2023. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8034.
 18. McBane R., Wysokinski W. E., Le-Rademacher J.G., Zemla T., Ashrani A., Tafur A. et al. Apixaban and Dalteparin in Active Malignancy-Associated Venous Thromboembolism: The ADAM VTE Trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411–421. doi: 10.1111/jth.14662.
 19. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.-J., Harjola V.-P. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2020;41(4):543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
 20. Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Murioz A., Huisman M.V., Connors J.M. et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
 21. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is an leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.

Информация об авторе:

Панченко Елизавета Павловна, д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

Information about the author:

Elizaveta P. Panchenko, Dr. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Clinical Problems in Atherothrombosis, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15A, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lizapanchenko@mail.ru

