

Мареев В.Ю.^{1,2}, Мареев Ю.В.^{3,4}

¹ «Медицинский научно образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

² МГУ им. М. В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

³ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины», Москва, Россия

⁴ «Робертсоновский центр биостатистики», Университет Глазго, Великобритания

РОЛЬ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ РЕЦИДИВОВ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ: МЕТА-АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С АПИКСАБАНОМ

<i>Актуальность</i>	Венозные тромбозы являются основной неонкологической причиной смертности пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО). Это определяет высокую значимость применения эффективной антикоагулянтной терапии для лечения и вторичной профилактики ВТЭО в данной популяции. В течение последних лет «золотым стандартом» в лечении канцер-ассоциированных венозных тромбозов (КАВТ) были низкомолекулярные гепарины (НМГ). В последнюю декаду класс прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) стал широко использоваться для лечения и профилактики рецидивов ВТЭО у онкологических больных, а также для первичной профилактики ВТЭО после ортопедических операций. С учетом перорального способа применения, предсказуемого и удобного фармакокинетического профиля, отсутствия контроля коагуляции представляется обоснованным вопрос о возможности их использования в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у онкологических пациентов. Мета-анализ 4 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал большую эффективность ПОАК в сравнении с НМГ, но при этом опасность увеличения риска кровотечений при КАВТ. В двух из 4-х исследований с применением апиксабана (более 40% удельного веса в мета-анализе) не было отмечено увеличения кровотечений.
<i>Цель</i>	Целью данной работы являлось проведение систематического поиска сравнительных клинических исследований с препаратом апиксабан и выполнение мета-анализа для поиска ответа на вопрос о клинической эффективности и безопасности апиксабана в лечении и вторичной профилактике повторных ВТЭО у пациентов с КАВТ.
<i>Материал и методы</i>	Систематический поиск выполнен в трех реферативных базах данных Medline (PubMed), Cochrane library (база CENTRAL) и eLibrary. Целью поиска являлись публикации с результатами РКИ апиксабана в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у пациентов с ЗНО. Всего было обнаружено 678 названий, из которых было отобрано 15 статей для подробного изучения, и в финальный анализ включено 4 РКИ. Мета-анализ выполнен по критериям рекомендаций PRISMA. В качестве меры эффекта использовался относительный риск (ОР). Непосредственно мета-анализ проводился по методу Mantel-Haenszel с использованием программного обеспечения R. Оценка статистической гетерогенности проводилась по критерию Кокрана (I^2), значимой гетерогенность принималась в случае $I^2 \geq 50\%$, что являлось основанием для проведения мета-анализа по модели случайных эффектов. Первичным показателем клинической эффективности в данном мета-анализе являлись новые ВТЭО (проксимальный тромбоз глубоких вен симптомный или выявленный и/или тромбоз легочной артерии симптомный, выявленный или смертельный плюс симптомные тромбозы верхних конечностей, а также тромбозы чревных вен и вен головного мозга, если они входили в точку эффективности в первичных исследованиях). Первичным показателем безопасности – большие кровотечения в соответствии с критериями ISTH. Прочие оцениваемые показатели включали в себя большие и клинически значимые небольшие кровотечения, а также общую смертность.
<i>Результаты</i>	В ходе систематического поиска были отобраны 4 РКИ. Результаты мета-анализа исследований в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у пациентов с ЗНО показали, что апиксабан эффективнее активного контроля (88% НМГ) в профилактике рецидивов ВТЭО – ОР составил 0,59, 95% доверительный интервал: 0,40–0,86 при отсутствии статистически значимых различий с контролем в отношении риска больших кровотечений (статистически незначимое снижение на 21%), суммы больших и клинически значимых небольших кровотечений и общей смертности.
<i>Заключение</i>	Таким образом, по результатам проведенного мета-анализа ПОАК апиксабан может быть лекарственным средством выбора для лечения и профилактики рецидивов ВТЭО у пациентов с ЗНО.

Ключевые слова	Апиксабан; венозные тромбоэмболические осложнения; злокачественные новообразования; мета-анализ; систематический обзор; эффективность; безопасность; рецидивы ВТЭО; большие кровотечения
Для цитирования	Mareev V. Yu., Mareev Yu. V. Role of anticoagulants in therapy and prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials with apixaban. <i>Kardiologiya</i> . 2022;62(3):4–15. [Russian: Мареев В.Ю., Мареев Ю.В. Роль антикоагулянтов в лечении и профилактике рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов со злокачественными новообразованиями: мета-анализ рандомизированных исследований с апиксабаном. <i>Кардиология</i> . 2022;62(3):4–15]
Автор для переписки	Мареев Вячеслав Юрьевич. E-mail: prof_mareev@ossn.ru

Канцер-ассоциированные венозные тромбозы (КАВТ)

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются второй по частоте причиной смерти у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) после непосредственно онкологического процесса [1]. В 1861–1865 годах французский врач Арман Труссо подробно описал признак злокачественности, включающий эпизоды воспаления сосудов из-за сгустка крови, которые рецидивируют или появляются в разных местах с течением времени (мигрирующий тромбофлебит), который получил название синдрома Труссо [2]. Подробный анализ, проведенный в 1977 году, расширил термин синдром Труссо, включив в него хроническую диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, связанную с микроангиопатией, бородавчатым эндокардитом и артериальной эмболией у пациентов с раком, особенно часто встречающимися с муцин-положительными карциномами [3].

Основные современные представления о механизмах тромбообразования при ЗНО суммированы на рисунке 1 [4–7]. Как видно, при КАВТ присутствует классическая триада Вирхова в виде: 1) поражения сосудистой стенки, причем важную роль играет нарушение функции эндотелия, что само по себе может способствовать повышенному тромбообразованию; 2) стаза крови и 3) нарушения свертывания крови. Конечно, наибольшее внимание было уделено развитию коагулопатии при ЗНО и механизмам повышенного тромбообразования. Здесь также можно выделить три главных фактора: 1) избыточное продуцирование муцина опухолевыми клетками стимулирует повышенную агрегацию тромбоцитов [4]; 2) активация образования тканевого фактора также усиливает агрегацию тромбоцитов и блокирует разрушение тромбина, что усиливает выработку фибрина [5]; 3) существенная активация синтеза гепариназы, фермента, продуцируемого опухолевыми клетками и макрофагами, ответственного за инактивацию гепарина [6]. Это приводит к деградации эндогенного гепарина и существенному росту активности тромбина и выработки фибриновых нитей, скрепляющих тромб [7].

Ситуацию с повышенным риском тромбоза при ЗНО называли «перекрестными связями между раком и тромбообразованием», подчеркивая неразрывную связь между этими состояниями [8].

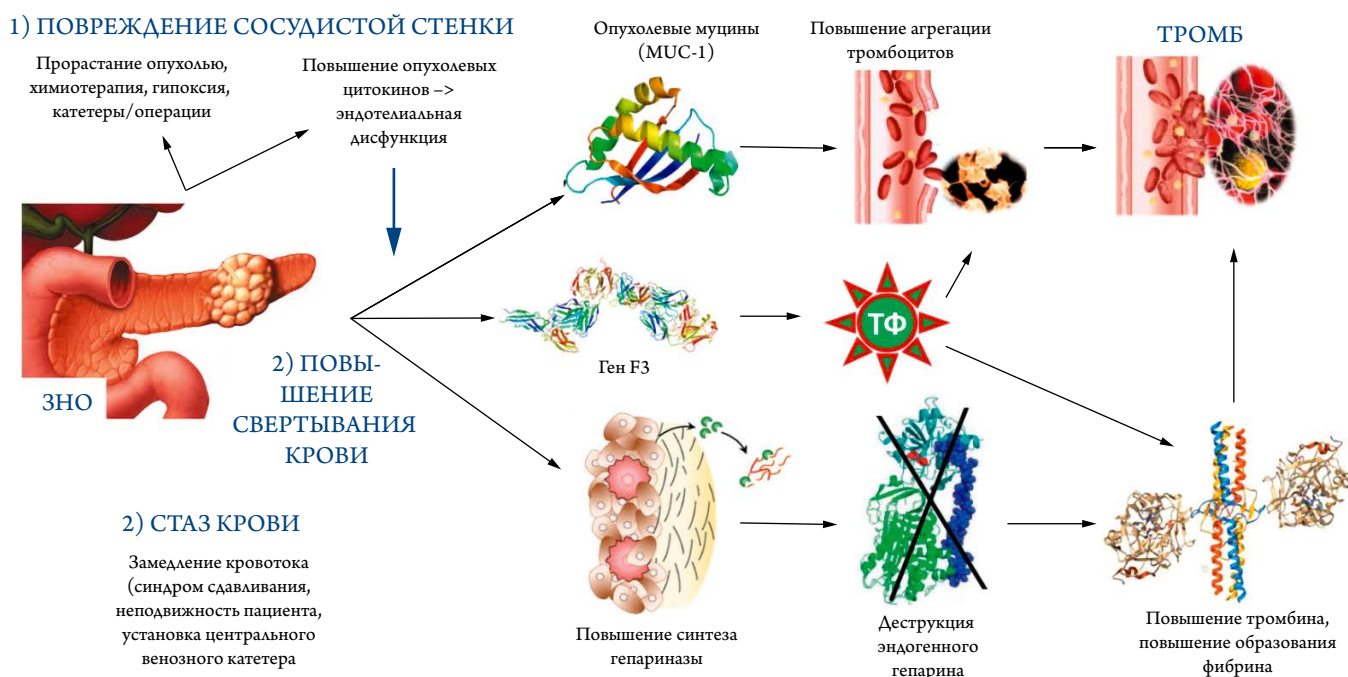
Частота и характеристика КАВТ

Известно, что частота ВТЭО, включающих тромбоз глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), у пациентов с ЗНО в 4–7 раз выше по сравнению с пациентами без диагностированных онкологических заболеваний. Фатальный тромбоз может провоцироваться как самой опухолью и ее влиянием на организм, так и противоопухолевой терапией, проявляющей васкулярную токсичность, которая выражается в виде локальных очагов воспаления эндотелия и повышенным тромбообразованием [9, 10].

Частота ВТЭО у больных с ЗНО значительно выше, чем у пациентов без рака – в 4,1 раза ($p < 0,001$), а при проведении химиотерапии этот риск возрастал до 6,5 раз ($p < 0,001$) [11]. В крупном когортном исследовании MEGA увеличение риска ВТЭО при ЗНО было в 6,7 раз выше, чем при не онкологических диагнозах, причем наиболее опасными были первые три месяца после постановки диагноза рака (повышение риска ВТЭО в 53,5 раза). У пациентов с раком и отдаленными метастазами риск ВТЭО увеличивался в 19,8 раза по сравнению с больными с раком, но без метастазов [12]. В наиболее крупном и подробном анализе, включившем более 17 000 пациентов с ЗНО, риск ВТЭО составил 12,6% против 1,4% ($p < 0,001$) у пациентов без рака [13]. Самый высокий риск ВТЭО был отмечен у пациентов с раком поджелудочной железы (отношение шансов (ОШ) 5,39), раком желудка (ОШ 4,00) и раком легких (ОШ 3,15), хотя повышенный риск был в порядке убывания отмечен и при раке яичников, колоректальном раке и опухолях мочевого пузыря. Отягощающими факторами выступали коморбидность, ожирение и противораковая терапия, включающая эритропоэтин, антитела, влияющие на эндотелий, и цитостатики.

Судьба пациентов после первичной госпитализации также во многом зависела от сочетания ЗНО и ВТЭО,

Рисунок 1. Основные механизмы повышенного тромбообразования при ЗНО



ТФ – тканевой фактор, ЗНО – злокачественное новообразование.

как было показано при анализе базы данных страховых заявок в США [14]. Риск повторных госпитализаций у пациентов только с ВТЭО (n=124 106) составил 6,5%, а риск смерти – 29%, у больных с ЗНО (n=1 211 944) – 13,5% и 42% соответственно, но при сочетании ЗНО и ВТЭ (n=7 238) риск повторных госпитализаций возрастал до 21,7%, а риск смерти до 94% (p<0,001, в сравнении только с ВТЭО или только с ЗНО).

Однако одновременно со значимым увеличением риска ВТЭО при большинстве видов рака имеет место параллельное возрастание риска кровотечений (17,7% против 7,2%; p<0,001), причем и больших кровотечений (0,9% против 0,1%; p<0,001) и клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК), еще называемых досаждающими [13]. Предикторы риска кровотечений отличались от тех, которые предсказывали риск ВТЭО. В порядке убывания по влиянию на риск кровотечений ими были: рак мочевого пузыря (ОШ 4,09), рак желудка (ОШ 2,16), фибрилляция предсердий (ОШ 1,46), лечение эритропоэтином и химиотерапевтическими средствами.

В других исследованиях и анализах также отмечено одновременное увеличение риска ВТЭО в 3,2 раза и кровотечений в 2,2 раза при ЗНО и КАВТ [15]. В крупном регистре RIETE риск смертельной ТЭЛА у больных с ЗНО и ВТЭ составил 2,6% против 1,4% у пациентов с венозными тромбозами без рака. Но одновременно увеличивалась и опасность кровотечений с 0,3% до 1,0% у пациентов с ВТЭ при присоединении рака [16].

В РКИ COMPASS была определена связь между кровотечениями на фоне терапии комбинацией аспирина и малой дозой ривароксана и риском выявления рака соответствующей локализации [17]. Появление желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) сопровождалось 20-кратным увеличением выявления нового рака гастроинтестинальной локализации и ростом диагностики другой локализации рака в 1,7 раз. Новые случаи рака мочеполовых органов выявлялись в 32 раза, а рак мочевого пузыря – в 98 раз чаще при появлении урогенитальных кровотечений. Это позволило считать появление кровотечений на фоне терапии антикоагулянтами предиктором диагностики новых ЗНО.

В связи с этим одним из важнейших компонентов ведения пациентов с ЗНО является применение антикоагулянтной терапии для лечения и профилактики рецидивов ВТЭО, в том числе фатальных. Важно отметить, что прогрессирование онкологического процесса ассоциировано не только с повышенным риском тромбозов, но и с высоким риском кровотечений, в связи с чем применяемый антикоагулянт у пациентов с КАВТ должен характеризоваться не только высокой эффективностью, но и благоприятным профилем безопасности.

Антикоагулянтная терапия у больных с КАВТ

«Золотым стандартом» антикоагулянтной терапии у онкологических пациентов уже на протяжении длительного времени являются низкомолекулярные гепарины (НМГ) [18, 19]. Лечение НМГ приводило к сниже-

нию риска смерти на 12,3% ($p=0,015$) и не увеличивало статистически значимо риск больших кровотечений, хотя риск суммы больших и КЗНК увеличивался в 2,03 раза ($p=0,008$) [20]. В дальнейшем системный мета-анализ Кокрановской лаборатории не выявил снижения риска смерти у пациентов с ЗНО и ВТЭО. При этом использование антикоагулянта статистически значимо уменьшало риск ВТЭО на 44% и ТЭЛА на 39%, при некотором росте риска кровотечений, причем повышение риска больших кровотечений было статистически не значимым (+30%; $p=0,11$), а КЗНК – значимым (+70%; $p=0,01$) [21]. Несмотря на высокую эффективность и относительно благоприятный профиль безопасности препаратов данной группы, следует отметить, что инъекционный путь введения создает определенные неудобства для их длительного применения, что может сказываться на приверженности пациентов к терапии и, как следствие, на ее эффективности.

Попытки использования антагонистов витамина К (АВК), прежде всего варфарина, оказались менее успешными. В сравнительном с НМГ РКИ CLOT количество ВТЭО составило 9% в группе далтепарина и 17% в группе варфарина (ОР 0,48; $p=0,002$), при отсутствии значимых различий в риске кровотечений [22]. Мета – анализ сравнительных исследований с варфарином не обнаружил статистически значимого снижения риска смерти при ЗНО и ВТЭО, при этом АВК значимо повышали риск больших (в 2,37 раза; $p < 0,001$) и суммы больших и КЗНК (в 2,98 раза; $p < 0,001$).

Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) применяются внутрь, имеют предсказуемую фармакокинетику, малое количество лекарственных и пищевых взаимодействий, стабильный антикоагулянтный эффект и не требуют лабораторного мониторинга коагуляции. Успешный опыт применения ПОАК в лечении и вторичной профилактике ВТЭО в общей популяции пациентов представил новые возможности в лечении пациентов с ЗНО и ВТЭО в качестве альтернативы НМГ. Вместе с тем с учетом высокого риска ВТЭО, кровотечений, а также потенциальных лекарственных взаимодействий у пациентов с ЗНО, очевидно, что для уверенного применения ПОАК в данной популяции была необходима убедительная доказательная база.

Всего было проведено четыре основных РКИ по сравнению ПОАК с НМГ в лечении больных с ЗНО и профилактике ВТЭО:

- HOKUSAI VTE Cancer; $n=1046$; НМГ в течение 5 дней, затем эдоксабан 60 мг/сут. против далтепарина 200 МЕ/кг в течение одного месяца, затем 150 МЕ/кг [23];
- SELECT-D; $n=406$; ривароксабан 15 мг $\times$ 2 р./сут. в течение 21 дня, затем 20 мг/сут. против далтепарина

на 200 МЕ/кг в течение одного месяца, затем 150 МЕ/кг [24];

- ADAM-VTE; $n=287$; апиксабан 10 мг $\times$ 2 р./сут. первую неделю с переходом на дозу 5 мг $\times$ 2 р./сут. против далтепарина 200 МЕ/кг в течение одного месяца, затем 150 МЕ/кг [25];
- CARAVAGGIO; $n=1155$; апиксабан 10 мг $\times$ 2 р./сут. первую неделю с переходом на дозу 5 мг $\times$ 2 р./сут. против далтепарина 200 МЕ/кг в течение одного месяца, затем 150 МЕ/кг [26].

По результатам этих исследований было опубликовано несколько мета-анализов, зафиксировавших статистически значимый прирост риска ВТЭО при лечении НМГ в сравнении с ПОАК (в 1,55 раза; $p=0,001$; при не высокой гетерогенности $I^2=24\%$). Увеличение риска ТЭЛА (в 1,38 раза) не достигало статистических различий при отсутствии влияния на смертность (–5%) [25]. При этом риск больших кровотечений при лечении далтепарином оказался на 24% ниже ($p=0,11$), а риск ЖКК был значимо ниже на 47% и КЗНК на 32% при использовании НМГ [27]. Аналогичные результаты были выявлены при сравнении ПОАК с НМГ или плацебо в профилактике ВТЭО у больных с ЗНО: статистически значимое снижение риска ВТЭО на 42%, при одновременном повышении риска больших и суммы больших и КЗНК [28].

При анализе результатов лечения 4720 пациентов с КАВТ из 12 РКИ было выявлено, что минимальный риск ВТЭО отмечался при применении ПОАК (4,9%) против лечения НМГ (8,4%) или АВК (9,6%). В то же время риск больших кровотечений составил 4,9% в группе ПОАК, 4,3% на НМГ и 4,1% при лечении варфарином [29]. Лечение АВК значимо уступало по эффективности и НМГ (в 1,5 раз), и ПОАК (в 2,0 раза) при отсутствии значимых различий в безопасности. Статистически значимых различий в группах терапии ПОАК и НМГ не было ни по эффективности, ни по безопасности. Хотя клиническая выгода терапии (сумма ВТЭО и больших кровотечений) была максимальной при терапии ПОАК – 9,8% в сравнении с 12,7% на НМГ и 13,7% на АВК. При лечении 35 больных ПОАК в сравнении с НМГ и 26 больных ПОАК в сравнении с варфарином предупреждается одно событие (ВТЭО или большое кровотечение) у пациентов с КАВТ [29].

Риск ЖКК на фоне терапии антикоагулянтами больных с КАВТ увеличивался в 3,6 раза при метастатическом процессе и в 4,8 раза при сниженном уровне гемоглобина (< 10 г/дл), но статистически незначимо повышался на фоне химиотерапии [30]. Риск кровотечений незначимо снижался после резекции опухоли. В другом исследовании низкий уровень гемоглобина предсказывал риск больших кровотечений (ОР 1,67 на 1 мг/дл снижения, $p=0,008$) и КЗНК (ОР 1,31 на 1 мг снижения) при лече-

нии ПОАК пациентов с ЗНО и ВТЭО [31]. То есть даже использование ПОАК при КАВТ, несмотря на их эффективность и безопасность, требует аккуратности и учета указанных факторов развития кровотечений.

Применение апиксабана в лечении больных с КАВТ

Представитель класса ПОАК апиксабан является ингибитором Ха фактора свертывания крови. Эффективность и безопасность препарата в лечении и предотвращении рецидивов ВТЭО были убедительно продемонстрированы в исследованиях AMPLIFY [32] и AMPLIFY-EXT [33]. Кроме того, эффективность и безопасность препарата также продемонстрированы в первичной профилактике ВТЭО у пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного и коленного суставов – в программе исследований ADVANCE [34, 35].

В ходе ретроспективного анализа баз данных страховых компаний были изучены эффективность и безопасность применения ПОАК апиксабана в сравнении с НМГ и варфарином в лечении пациентов с ЗНО и риском ВТЭО в условиях реальной клинической практики. В этом анализе апиксабан в сравнении с НМГ одновременно статистически значимо снижал риск ВТЭО на 39% (максимально в подгруппе без метастазов) и риск больших кровотечений на 37% (вне зависимости от выраженности опухолевого процесса) [36]. Аналогично лечение апиксабаном в сравнении с АВК статистически значимо на 32% снижало риск ВТЭО и одновременно на 27% риск больших кровотечений у пациентов с ЗНО и ВТЭО, при любой тяжести пациентов. При этом статистически значимых отличий в эффективности и безопасности варфарина и НМГ выявлено не было.

В уже упомянутый выше мета-анализ по применению ПОАК у пациентов с КАВТ из 4-х включенных РКИ два (ADAM и CRAVAGGIO) исследовали сравнительную эффективность апиксабана и НМГ далтепарина [25, 26]. В первом из них (ADAM-VTE) апиксабан статистически значимо снижал риск ВТЭО в сравнении с НМГ на 90,1% (отношение угроз (ОУ) 0,099; $p=0,028$) при одинаковом риске кровотечений. В более масштабном исследовании CRAVAGGIO применение апиксабана сопровождалось снижением риска ВТЭО в сравнении с далтепарином на 37% ($p=0,09$) и отсутствием значимых различий в числе кровотечений. Шансы выжить без ВТЭО и больших кровотечений были статистически значимо выше в группе ПОАК по сравнению с НМГ (ОУ 1,36; 95% ДИ: 1,05; 1,76).

Учитывая, что доказательная база апиксабана в лечении и предотвращении рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов представлена несколькими исследованиями, выполненными разными группами экспертов, целе-

сообразно поставить вопрос о возможности обобщения их результата в форме мета-анализа с целью формирования более убедительных доказательств для применения препарата в данной группе пациентов.

Таким образом, целью данной работы являлся систематический поиск РКИ, посвященных сравнительной оценке клинической эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с ЗНО и острыми ВТЭО, которые требуют лечения и профилактики рецидивов.

Новый мета-анализ по применению апиксабана при КАВТ

Исследование выполнено в соответствии с предварительно составленным протоколом и в соответствии с принципами рекомендаций PRISMA [37]. Систематический поиск литературы выполнен в реферативной базе научных публикаций Medline (PubMed), Cochrane library (база CENTRAL) и eLibrary. Временной диапазон поиска не имел ограничений. Запросы ключевых слов были следующими: для Medline и Cochrane library – «apixaban AND cancer», «apixaban AND malignancy», «apixaban AND tumor»; для eLibrary – «апиксабан и рак», «апиксабан и злокачественные новообразования». Систематический поиск был проведен в период с 01 по 10 декабря 2020 года.

С учетом преследуемых данной работой целей по оценке эффективности и безопасности применения апиксабана для лечения и вторичной профилактики ВТЭО на фоне ЗНО были сформулированы следующие критерии отбора публикаций: РКИ апиксабана у взрослых пациентов с ВТЭО, которые возникли на фоне активного ЗНО (КАВТ), имеющих абсолютные показания для антикоагулянтной терапии, в которых препаратами сравнения являлись НМГ и/или АВК; содержащие информацию хотя бы об одном показателе клинической эффективности и безопасности данного систематического обзора.

Первичным показателем клинической эффективности в данном систематическом обзоре и мета-анализе являлись новые ВТЭО (проксимальный ТГВ симптомный или выявленный и/или ТЭЛА симптомная, выявленная или смертельная плюс симптомные тромбозы верхних конечностей, а также тромбозы чревных вен и вен головного мозга, если они входили в точку эффективности в первичных исследованиях). Первичным показателем безопасности – большие кровотечения в соответствии с критериями ISTH. Прочие оцениваемые показатели включали в себя большие и КЗНК, а также общую смертность. Длительность контроля составила 6 месяцев.

Систематический поиск и отбор публикаций проводился независимо тремя исследователями. В случае расхождения мнений решение принималось в пользу мне-

ния, которого придерживались два из трех исследователей. Язык или тип публикации не являлись критериями включения исследований в данный мета-анализ. Извлечение информации из отобранных исследований проводилось независимо двумя исследователями.

В качестве меры эффекта использовался относительный риск (ОР). Непосредственно мета-анализ проводился по методу Mantel-Haenszel с использованием программного обеспечения R. Оценка статистической гетерогенности проводилась по критерию Кокрана (I^2), значимой гетерогенность принималась в случае $I^2 \geq 50\%$, что являлось основанием для проведения мета-анализа по модели случайных эффектов. Также гетерогенность оценивалась при помощи критерия хи квадрат (χ^2), при этом порогом для статистической значимости считалось $p < 0,1$.

Выбранное значение критерия I^2 не противоречит рекомендациям общества Кокрановского сотрудничества [38] и является распространенным в систематических обзорах, подготовленных исследователями Кокрановского сотрудничества [39–42]. В случаях, когда статистическая гетерогенность не достигала 50%, для проведения мета-анализа применялась модель фиксированного эффекта.

Оценка методологического качества включенных РКИ проводилась при помощи инструмента, предложенного обществом Кокрановского сотрудничества [41]. Оценка риска публикационного смещения не проводилась в связи с малым числом включенных исследований.

Полная схема отбора приведена на рисунке 2. По результатам систематического поиска были выявлены 678 записей, из которых после анализа заголовков и аннотаций были исключены 663 записи. На втором этапе оце-

нивались полные версии публикаций, прошедших предыдущий этап. Из 15 прошедших предыдущий этап исследований для включения в мета-анализ были отобраны 4 публикации, в которых были представлены результаты 4 РКИ.

В итоге в мета-анализ применения апиксабана для лечения КАВТ вошли 4 исследования: РКИ ADAM VTE [25], данные анализа подгруппы пациентов с ЗНО в РКИ AMPLIFY [32], РКИ CARAVAGGIO [26] и РКИ Mokadem M. E. с соавт., 2020 [43]. Характеристики включенных исследований также приведены в таблице 1.

Результаты оценки методологического качества отобранных исследований приведены в таблице 2. Среди

Рисунок 2. Схема отбора публикаций для включения в мета-анализ

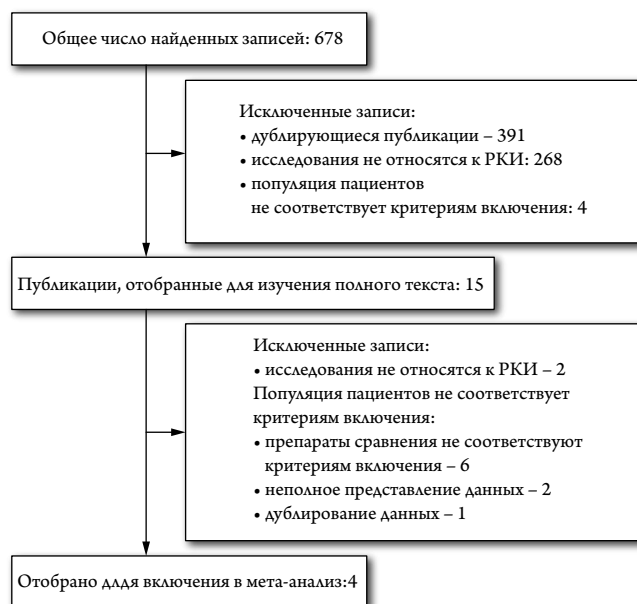


Таблица 1. Характеристики РКИ, включенных в мета-анализ

РКИ	Группа апиксабана	Группа контроля	Возраст (лет)	Вид тромбоза	Виды ЗНО	Длительность
ADAM VTE trial [25]	N=150, 7 дней – 10 мг 2р./сут.; далее – 5 мг 2р./сут.	N=150, Далтепарин 1 месяц – 200 МЕ/кг 1р./сут.; далее – 150 МЕ/кг 1р./сут.	Апиксабан 64,4±11,3; группа сравнения 64,0±10,8	АПИ: ТЭЛА 55,1%; ТГВ – 48,3%; контроль: ТЭЛА 50,7%; ТГВ – 47,3%	Рак легких, поджелудочной железы, колоректальный, молочной железы и др.	6 мес.
AMPLIFY [32]	N=88, 7 дней – 10 мг 2р./сут.; далее 5 мг 2р./сут.	N=81, Эноксапарин 5–7 дней, 1 мг/кг 2р./сут.; далее – варфарин (МНО 2–3)	Группа апиксабана ≈ 65,5; группа сравнения ≈ 65,1	АПИ: ТЭЛА – 83,3%; ТГВ – 79,3%; контроль: ТЭЛА 77,3%; ТГВ – 82,4%	Рак простаты, молочной железы, прямой кишки и др.	6 мес.
CARAVAGGIO [26]	N=576, 7 дней 10 мг 2р./сут.; далее – 5 мг 2р./сут.	N=579, Далтепарин, 1 месяц – 200 МЕ/кг 1р./сут.; далее – 150 МЕ/кг 1р./сут.	Группа апиксабана – 67,2±11,3; группа сравнения – 67,2±10,9	АПИ: ТЭЛА – 52,8%; ТГВ – 47,2%; контроль: ТЭЛА 57,7%; ТГВ – 42,3%	Колоректальный рак, рак легких, молочной железы, уrogenитальный и др.	6 мес.
Mokadem M. E. et al., 2020 [43]	N=59, 7 дней – 10 мг 2р./сут.; далее – 5 мг 2р./сут.	N=50, Эноксапарин 1 мг/кг; 2р./сут.	Группа апиксабана 61,3±11,2; группа сравнения – 59,9±9,7	АПИ: ТГВ 100,0%; группа сравнения: ТГВ 100,0%	Рак прямой кишки, рак простаты, молочной железы, яичников и др.	6 мес.

АПИ – апиксабан, ЗНО – злокачественные новообразования, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен.

Таблица 2. Результаты оценки методологического качества включенных РКИ

РКИ	Смещение, возникающее в результате процесса рандомизации	Смещение из-за отклонений от запланированных вмешательств	Смещение из-за отсутствия данных о результатах	Предвзятость в измерении результата	Предвзятость при выборе сообщаемого результата
ADAM VTE trial [25]	?	+	+	+	+
AMPLIFY [32]	+	+	+	+	?
CARAVAGGIO [26]	?	+	+	+	+
Mokadem M. E. et al. 2020 [43]	?	?	–	–	?

Таблица создана по RoB 2 tool [41]. Обозначение: зеленый цвет и знак + – низкий риск смещения (системной ошибки), желтый цвет и знак вопроса – неясный (англ. unclear) риск смещения и красный цвет и знак минус как высокий риск смещения.

РКИ, посвященных оценке эффективности применения апиксабана для лечения ВТЭО, 2 исследования (ADAM VTE trial и CARAVAGGIO) обладали высоким методологическим качеством, РКИ AMPLIFY обладало средним методологическим качеством, а РКИ Mokadem M. E. с соавт., 2020 – низким методологическим качеством.

Выбранные высокие дозы апиксабана (20 мг/сут. в первую неделю и затем 10 мг/сут.) основывались на результатах предварительного исследования у пациентов с метастатическим раком [44]. Теперь эти дозы стали стандартными для лечения больных с любыми ВТЭО [32, 33]. Результаты мета-анализа показали, что у онкологических пациентов с ВТЭО апиксабан статистически значимо эффективнее активного контроля в отношении снижения риска рецидивов ВТЭО: ОР 0,59, 95% ДИ: 0,40–0,86, $p=0,006$ (табл. 3). Гетерогенность исследований была невысокой ($\text{Chi}^2=3,58$; $p=0,32$; $I^2=14\%$). Статистически значимых различий между апиксабаном и активным контролем в отношении риска больших кровотечений выявлено не было (ОР 0,79, 95% ДИ: 0,48–1,30, $p=0,35$ (табл. 3), хотя количественно их было меньше при терапии ПОАК в сравнении с НМГ или АВК. И в этом случае гетерогенность исследований была малой ($\text{Chi}^2=1,96$; $p=0,58$; $I^2=0$). Дополнительный анализ не выявил различий между группами и по вторичным точкам: риску суммы больших и КЗНК (ОР 0,94, 95% ДИ: 0,56–1,57) (табл. 3), а также риску общей смертности (ОР 0,96, 95% ДИ: 0,80–1,16, включая и ТЭЛА, и онкологические причины (табл. 3).

В трех РКИ применение апиксабана сравнивалось с «золотым стандартом» лечения КАВТ, а именно с НМГ. В исследовании AMPLIFY в группе контроля использовано лечение НМГ в течение 5–7 дней с последующим переводом на терапию АВК. Поэтому мы провели дополнительный анализ «чувствительности», исключив последнее исследование и оставив только сравнение ПОАК апиксабана с НМГ.

Принципиально результаты не изменились ни по эффективности, ни по безопасности. Снижение риска ВТЭО на апиксабане в сравнении с НМГ составило 40% (ОР=0,60; 95% ДИ 0,41; 0,89; $p=0,01$), при невысокой гетерогенности результатов ($\text{Chi}^2=3,11$; $p=0,21$; $I^2=36\%$). Риски больших кровотечений статистически значимо не различались в группах апиксабана и НМГ (ОР=0,83; 95% ДИ 0,49; 1,41; $p=0,50$), при допустимой гетерогенности ($\text{Chi}^2=1,48$; $p=0,48$; $I^2=0$). Не было найдено значимых отличий и рисков суммы больших и КЗНК (ОР=1,2295% ДИ 0,89; 1,61; $p=0,21$), при допустимой гетерогенности ($\text{Chi}^2=0,26$, $p=0,61$, $I^2=0$). Различия в показателях смертности по любой причине исходно рассчитывались только в трех исследованиях, где препаратом сравнения для ПОАК апиксабана были НМГ.

Обсуждение

Проведенный мета-анализ исследований, посвященных оценке клинической эффективности и безопасности апиксабана в лечении и профилактике рецидивов ВТЭО, продемонстрировал его статистически значимое превосходство над активным контролем, в том числе перед общепринятым «золотым стандартом» лечения КАВТ, в эффективности (снижение риска ВТЭО) у онкологических пациентов. Статистически значимых различий между апиксабаном и активным контролем ни по частоте больших кровотечений, ни по частоте больших и КЗНК, а также по общей смертности выявлено не было, хотя количественно риск больших кровотечений на ПОАК был на 21% ниже (на 17% ниже, чем на НМГ в дополнительном анализе «чувствительности»). Таким образом, в ходе настоящего исследования было показано, что апиксабан характеризуется большей эффективностью предотвращения рецидивов ВТЭО у онкологических пациентов в сравнении с контролем без увеличения риска геморрагических осложнений и при сопоставимой общей смертности. При этом удобный режим приема препарата делает его средством выбора в лечении КАВТ.

Таблица 3. Результаты мета-анализа исследований о применении апиксабана в лечении ВТЭО у пациентов с ЗНО

А. Венозные тромбозно-эмболические осложнения							
Исследование	Апиксабан		Группа контроля		Вес исследования	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ
	События	n	События	n			
РКИ ADAM VTE	1	145	9	142	13,4%	0,11 (0,01; 0,85)	
РКИ AMPLIFY	2	81	5	78	7,5%	0,39 (0,08; 1,93)	
РКИ CARAVAGGIO	32	576	46	579	67,4%	0,70 (0,45; 1,08)	
РКИ Mokadem M. E. et al, 2020	5	69	8	69	11,8%	0,63 (0,22; 1,82)	
Результат (95% ДИ)	40	871	68	868	100%	0,59 (0,40; 0,86)	
Оценка гетерогенности p=0,32, I²=14%							
Б. Большие кровотечения							
Исследование	Апиксабан		Группа контроля		Вес исследования	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ
	События	n	События	n			
РКИ ADAM VTE	0	145	2	142	7,5%	0,20 (0,01; 4,04)	
РКИ AMPLIFY	2	87	4	80	12,4%	0,46 (0,09; 2,44)	
РКИ CARAVAGGIO	22	576	23	579	68,2%	0,96 (0,54; 1,71)	
РКИ Mokadem M. E. et al, 2020	2	69	4	69	11,9%	0,50 (0,09; 2,64)	
Результат (95% ДИ)	26	877	33	870	100%	0,79 (0,48; 1,30)	
Оценка гетерогенности p=0,58, I²=0%							
В. Большие и клинически значимые небольшие кровотечения							
Исследование	Апиксабан		Группа контроля		Вес исследования	ОР, М-Х, Случ., 95% ДИ	ОР, М-Х, Случ., 95% ДИ
	События	n	События	n			
РКИ ADAM VTE	9	145	9	142	21,6%	0,98 (0,40; 2,40)	
РКИ AMPLIFY	11	87	18	80	29,5%	0,56 (0,28; 1,12)	
РКИ CARAVAGGIO	70	576	56	579	48,9%	1,26 (0,90; 1,75)	
РКИ Mokadem M. E. et al, 2020	15	69	11	69	6,1%	1,36 (0,68; 2,75)	
Результат (95% ДИ)	90	808	83	801	100%	0,94 (0,56; 1,57)	
Оценка гетерогенности p=0,12, I²=54%							
Г. Общая смертность							
Исследование	Апиксабан		Группа контроля		Вес исследования	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ	ОР, М-Х, Фикс., 95% ДИ
	События	n	События	n			
РКИ ADAM VTE	23	145	15	142	8,5%	1,50 (0,82; 2,76)	
РКИ CARAVAGGIO	135	576	153	585	85,4%	0,88 (0,72; 1,08)	
РКИ Mokadem M. E. et al, 2020	15	69	11	69	6,1%	1,36 (0,68; 2,75)	
Результат (95% ДИ)	173	799	179	796	100%	0,96 (0,80; 1,16)	
Оценка гетерогенности p=0,12, I²=54%							

А – венозные тромбозно-эмболические осложнения; Б – большие кровотечения,
В – большие и клинически значимые небольшие кровотечения, Г – общая смертность.

Данные результаты в целом не противоречат результатам ранее опубликованных исследований апиксабана в лечении и профилактике ВТЭО в различных группах пациентов. В исследовании AMPLIFY применение апиксабана у пациентов с острым ТГВ или ТЭЛА без онколо-

гических заболеваний продемонстрировало эффективность предотвращения рецидивов ВТЭО, сопоставимую с традиционной схемой применения НМГ с последующим переходом на АВК при более низком риске больших кровотечений, а также больших и КЗНК [32]. Ретро-

спективный анализ подгруппы этого же РКИ AMPLIFY у пациентов с ЗНО продемонстрировал снижение риска ВТЭО на 61% при одновременном уменьшении риска больших кровотечений на 54% и суммы больших и КЗНК на 44% по сравнению с контролем [42].

При интерпретации полученных результатов важно учитывать наличие некоторых ограничений, обусловленных особенностями доказательной базы. Во-первых, различался спектр ЗНО (локализация и степень развития опухоли) и имелись различия соотношения участников с ТГВ и ТЭЛА. Но в каждом включенном РКИ группы были хорошо сбалансированными. Поэтому допустимо предположить, что различия в структуре ВТЭО и спектре ЗНО могут оказать наименьшее влияние на интерпретируемость результатов, учитывая общность патофизиологических механизмов развития ВТЭО на фоне ЗНО.

Во-вторых, включенные РКИ различались по отдельным элементам дизайна. В РКИ, посвященных применению апиксабана для лечения КАВТ, в группах сравнения применялись разные препараты: эноксапарин (исследование Mokadem с соав. [43]), тудалтепарин (ADAM VTE [25], CARAVAGGIO [26]), эноксапарин с переходом на варфарин (AMPLIFY [42]);

В отношении гетерогенности включенных исследований в аспекте препаратов сравнения следует отметить, что вес исследований апиксабана в лечении ВТЭО в сравнении с «золотым стандартом» лечения ВТЭО у онкологических пациентов НМГ составлял более 85% для оценки эффекта на риск ВТЭО, больших кровотечений и общей смертности и более 70% при оценке риска больших и КЗНК. Кроме того, мы провели дополнительный анализ «чувствительности», подтвердивший преимущество апиксабана над НМГ при КАВТ.

В-третьих, оценка методологического качества показала, что в группах исследований, посвященных лечению ВТЭО и профилактике ВТЭО у пациентов с ЗНО, присутствовали исследования как с высоким и средним методологическим качеством, так и с низким. Тем не менее представляется маловероятным, что исследования с низким качеством могли внести значимое смещение результатов, так как в случае РКИ, посвященных оценке лечения ВТЭО, вес РКИ Mokadem М.Е. с соавт., 2020 [43], обладающего относительно низким качеством, не превышал 12%, что указывает на малое влияние на итоговый результат.

Также следует отметить, что в оценке первичных конечных точек эффективности и безопасности выполненный мета-анализ продемонстрировал довольно низкую степень гетерогенности: так, в оценке влияния на риск ВТЭО у пациентов с ЗНО и состоявшимся венозным тромбозом коэффициент I^2 составил 14%, а при анализе влияния на риск больших кровотечений – 0%.

В опубликованном ранее мета-анализе по сравнению ПОАК с НМГ при КАВТ, включившем и другие препараты этой группы – ривароксабан и эдоксабан, вес двух РКИ с апиксабаном составил более 40%, и лишь в одном из них (ADAM-VTE) было продемонстрировано значимое преимущество ПОАК над НМГ [25]. Кроме этого, апиксабан оказался эффективным и безопасным в профилактике ВТЭО у пациентов с ЗНО [36]. Выполненный нами мета-анализ позволил объединить данные о клинической эффективности и безопасности применения одного ПОАК апиксабана для лечения и профилактики рецидивов, уже имевших место ВТЭО у пациентов с ЗНО. Значимость данной работы определяется тем, что отдельные РКИ, включенные в анализ, не позволяли дать исчерпывающий ответ на вопрос по поводу эффективности и профиля безопасности именно апиксабана в данной популяции пациентов. В частности, из четырех РКИ по применению апиксабана в лечении ВТЭО у онкологических пациентов в трех исследованиях была продемонстрирована лишь статистически незначимая тенденция к большей эффективности апиксабана в сравнении с контролем, что определялось, по всей видимости, недостаточной мощностью отдельно взятых исследований [26, 32, 43]. Объединение же результатов всех 4 РКИ позволило сделать вывод о преимуществе апиксабана перед активным контролем в отношении снижения риска рецидива ВТЭО у онкологических пациентов. В отношении безопасности апиксабана при лечении ВТЭО все исследования указывали на отсутствие различий с группой сравнения, синтез же данных всех четырех исследований подтвердил отсутствие статистически значимых различий между апиксабаном и активным контролем в безопасности.

Таким образом, ПОАК апиксабана может быть лекарственным средством выбора для лечения и профилактики рецидивов ВТЭО у пациентов с ЗНО, учитывая его значимое преимущество в эффективности при сходных показателях безопасности и удобстве применения в сравнении с НМГ, являвшимися «золотым стандартом» лечения КАВТ.

Благодарности

Помощь в подготовке рукописи данной статьи и в проведении мета-анализа оказана группой МАГ (Medical Advisors Group, <http://mdwrt.com>) в лице Якова Пахомова, Ирины Боде и Марины Поздеевой.

Конфликт интересов

Статья подготовлена при организационной поддержке компании Пфайзер. Мнение авторов, изложенное в статье, может отличаться от позиции компании Пфайзер.

Статья поступила 09.01.2022



«Исследование ARISTOTLE – одно из 12 жизнеспасующих исследований, оказавших наиболее значимое влияние на клиническую практику за последние 19 лет»²

Д-р Дж. Дрезен, главный редактор «Медицинского журнала Новой Англии»

ARISTOTLE
10 ЛЕТ ЗАЩИЩАЕМ ПАЦИЕНТОВ С НФП

Эликвис® (апиксабан) – ОАК №1 в мире
по количеству дней назначенного лечения пациентам** по показаниям НФП и ВТЗ***

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭЛИКВИС®. Торговое название: Эликвис®, МНН: апиксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. Показания к применению: профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: повышенная чувствительность к апиксабану или любому другому компоненту препарата. Активное клинически значимое кровотечение. Заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Заболевания или состояния, характеризующиеся значимым риском большого кровотечения: существующее в настоящее время или недавнее обострение язвенной болезни желудочно-кишечного тракта; наличие злокачественного новообразования с высоким риском кровотечения; недавнее повреждение головного или спинного мозга; недавно перенесенное оперативное вмешательство на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; недавно перенесенный геморрагический инсульт; установленное или подозреваемое варикозное расширение вен пищевода; артериовенозная мальформация; аневризма сосудов или выраженные внутриспинальные или внутримозговые изменения сосудов. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с любыми другими антикоагулянтными препаратами, включая нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (НМГ) (энноксапарин, далтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, дабигатран и др.), за исключением тех ситуаций, когда пациент переводится на терапию или с терапией апиксабаном, или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимость центрального венозного или артериального катетера. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие: частыми нежелательными реакциями были кровотечения различных локализаций (носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечение из десен, гематурия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), кровоподтек, носовое кровотечение и гематома, анемия, закрытая травма, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы: препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или поре до 4 ч. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени (с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин) и фибрилляцией предсердий следует применять дозу апиксабана 2,5 мг два раза в сутки. Не принимавшим ранее антикоагулянты пациентам с фибрилляцией предсердий, которым требуется проведение кардиоверсии, для достижения антикоагуляции возможно назначение по крайней мере 5 доз препарата по 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы) перед проведением процедуры. Если проведение кардиоверсии требуется до назначения 5 доз препарата Эликвис, возможно применение нагрузочной дозы апиксабана 10 мг по крайней мере за 2 часа до проведения процедуры с последующим приемом 5 мг 2 раза в сутки (2,5 мг в сутки, если пациент подходит под критерии снижения дозы). У пациентов с фибрилляцией предсердий нет необходимости прекращать терапию препаратом Эликвис® перед катетерной абляцией. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) по 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата, перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по применению препарата Эликвис®.

* По сравнению с варфарином. ** Дни назначенного лечения рассчитаны на основе данных аналитической платформы IQVIA MIDAS по реализации препаратов за 6 месяцев, III квартал 2020 года. Стандартные единицы рассчитаны по рекомендованной суточной дозе ПОАК [апиксабан 2 р/сут, дабигатран 2 р/сут, эдоксабан 1 р/сут, ривароксабан 1 р/сут]. Дни назначенного лечения АВК основаны на стандартных единицах, рассчитанных на основе средней суточной дозы IQVIA MIDAS³⁻⁵. *** Показания учитывались при масштабировании объема стандартных единиц на основе данных медицинского аудита IQVIA и соответствующих кодов ВОЗ МКБ-10³⁻⁵.

1. Granger CB, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // N Engl J Med. 2011 Sep 15; 365 (11): 981–992. 2. Special Publication from New England Journal of Medicine. Edward L. Pratt Research Library. URL: <https://prattlibrary.chmc.org/content/special-publication-new-england-journal-medicine> (дата обращения – 22.12.2020). 3. IQVIA MIDAS Sales Data Q3'20 Sell-In/Sell-Out data. 4. IQVIA MIDAS Summary and Detailed Medical Data Q3'20. 5. NOAC recommended administration within 24-hour period [apixaban BID, dabigatran BID, edoxaban QD, rivaroxaban QD].

- Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(3):632–4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x
- Trousseau A. Phlegmasia alba dolens. *Clinique medicale de l'Hotel-Dieu de Paris*. (P. 654-712). -Paris: Ballière;1865. - 878 p.
- Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine*. 1977;56(1):1–37. PMID: 834136
- Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723–9. DOI: 10.1182/blood-2006-10-053736
- Dicke C, Langer F. Pathophysiology of Trousseau's syndrome. *Hämostaseologie*. 2015;35(01):52–9. DOI: 10.5482/HAMO-14-08-0037
- Nasser NJ, Fox J, Agbarya A. Potential Mechanisms of Cancer-Related Hypercoagulability. *Cancers*. 2020;12(3):566. DOI: 10.3390/cancers12030566
- Mayfosh AJ, Baschuk N, Hulett MD. Leukocyte Heparanase: A Double-Edged Sword in Tumor Progression. *Frontiers in Oncology*. 2019;9:331. DOI: 10.3389/fonc.2019.00331
- Langer F, Bokemeyer C. Crosstalk between cancer and haemostasis: Implications for cancer biology and cancer-associated thrombosis with focus on tissue factor. *Hämostaseologie*. 2012;32(02):95–104. DOI: 10.5482/ha-1160
- Fedotkina Yu.A., Panchenko E.P. Prophylaxis of venous thromboembolic complications in patients with active oncological disease, receiving medical anti-cancer chemotherapy in outpatient conditions. Role of apixaban. *Atherothrombosis*. 2019;2:46–54. [Russian: Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Профилактика венозных тромбозов и осложнений у пациентов с активным онкологическим заболеванием, получающих медикаментозную противораковую химиотерапию в амбулаторных условиях. Роль апиксана. *Атеротромбоз*. 2019;2:46–54]. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-2-46-54
- Panchenko E.P. Apixaban role in the treatment of venous thromboembolic complications in patients with active cancer. *Atherothrombosis*. 2020;1:47–54. [Russian: Панченко Е.П. Роль апиксана в лечении венозных тромбозов и осложнений у больных с активным раком. *Атеротромбоз*. 2020;1:47-54]. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-47-54
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ. Risk Factors for Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: A Population-Based Case-Control Study. *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(6):809–15. DOI: 10.1001/archinte.160.6.809
- Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715
- Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer*. 2013;119(3):648–55. DOI: 10.1002/cncr.27772
- Levitani N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R et al. Rates of Initial and Recurrent Thromboembolic Disease Among Patients with Malignancy Versus Those without Malignancy: Risk Analysis Using Medicare Claims Data. *Medicine*. 1999;78(5):285–91. DOI: 10.1097/00005792-199909000-00001
- Prandoni P. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484–8. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0108
- Monreal M, Falga C, Valdes M, Suarez C, Gabriel F, Tolosa C et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2006;4(9):1950–6. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Shestakovska O, Aboyans V, Alings M et al. Bleeding and New Cancer Diagnosis in Patients With Atherosclerosis. *Circulation*. 2019;140(18):1451–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041949
- Chazova I.E., Tyulyandin S.A., Vitsenya M.V., Poltavskaya M.G., Gilyarov M.Yu., Martynyuk T.V. et al. Clinical Manual for Diagnosis, Prevention and Treatment of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. Parts II–V. Systemic Hypertension. 2017;14(4):6–19. [Russian: Чазова И.Е., Тюлядин С.А., Виценя М.В., Полтавская М.Г., Гиляров М.Ю., Мартынюк Т.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Части II–V. Системные гипертензии. 2017;14(4):6–19]. DOI: 10.26442/2075-082X_14.4.6-19
- Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V., Gromova E.G., Dolgushin B.I., Elizarova A.L. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant tumours*. 2021;11(3s2-2):145–55. [Russian: Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., Громова Е.Г., Долгушин Б.И., Елизарова А.Л. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозов и осложнений у онкологических больных. *Заболевания опухоли*. 2021;11(3s2-2):145-55]. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-47
- Kuderer NM, Khorana AA, Lyman GH, Francis CW. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: Impact on survival and bleeding complications. *Cancer*. 2007;110(5):1149–61. DOI: 10.1002/cncr.22892
- Akl EA, Kahale LA, Hakoum MB, Matar CF, Sperati F, Barba M et al. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2017(9):CD006652. DOI: 10.1002/14651858.CD006652.pub5
- Lee AYY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(2):146–53. DOI: 10.1056/NEJMoA025313
- Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(7):615–24. DOI: 10.1056/NEJMoA1711948
- Young AM, 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). *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
- McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(2):411–21. DOI: 10.1111/jth.14662
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoA1915103
- Sabatino J, De Rosa S, Polimeni A, Sorrentino S, Indolfi C. Direct Oral Anticoagulants in Patients With Active Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC: CardioOncology*. 2020;2(3):428–40. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.06.001
- Alsubaie NS, Al Rammah SM, Alshoumi RA, Alzahrani MY, Al Yamani MS, Almutairi AR et al. The use of direct oral anticoagulants for thromboprophylaxis or treatment of cancer-associated venous thromboembolism: a meta-analysis and review of the guidelines. *Thrombosis Journal*. 2021;19(1):76. DOI: 10.1186/s12959-021-00326-2
- Vedovati MC, Giustozzi M, Bonitta G, Agnelli G, Becattini C. Efficacy and safety of anticoagulant agents in patients with venous thromboembolism and cancer: A network meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2018;170:175–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.08.023

30. Bosch FTM, Mulder FI, Huisman MV, Zwicker JJ, Di Nisio M, Carrier M et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in patients with gastrointestinal cancer using edoxaban. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021;19(12):3008–17. DOI: 10.1111/jth.15516
31. Takase T, Ikesue H, Nakagawa H, Kinoshita M, Muroi N, Kitai T et al. Risk Factors for Major Bleeding and Clinically Relevant Non-major Bleeding in Japanese Patients Treated with Edoxaban. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2020;43(3):458–62. DOI: 10.1248/bpb.b19-00799
32. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;369(9):799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
33. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541
34. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, Pineo G, Chen D, Hornick P. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *The Lancet*. 2010;375(9717):807–15. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62125-5
35. Lassen MR, Gallus A, Raskob GE, Pineo G, Chen D, Ramirez LM. Apixaban versus Enoxaparin for Thromboprophylaxis after Hip Replacement. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2487–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1006885
36. Cohen AT, Keshishian A, Lee T, Rosenblatt L, Hlavacek P, Sah J et al. Effectiveness and safety of apixaban, LMWH, and warfarin among high-risk subgroups of VTE patients with active cancer. *Current Medical Research and Opinion*. 2021;1–16. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1080/03007995.2021.1932448
37. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160. DOI: 10.1136/bmj.n160
38. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. [Internet] Available at: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.2/chapter-10>
39. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, Dalal H, Dean SG, Jolly K et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;6(6):CD007130. DOI: 10.1002/14651858.CD007130.pub4
40. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, Hagen KB, Danneskiold-Samsøe B, Dagfinrud H et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;3:CD005523. DOI: 10.1002/14651858.CD005523.pub3
41. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898. DOI: 10.1136/bmj.l4898
42. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Gallus AS, Lee TC, Pak R et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(12):2187–91. DOI: 10.1111/jth.13153
43. Mokadem ME, Hassan A, Algaby AZ. Efficacy and safety of apixaban in patients with active malignancy and acute deep venous thrombosis. *Vascular*. 2021;29(5):745–50. DOI: 10.1177/1708538120971148
44. Levine MN, Gu C, Liebman HA, Escalante CP, Solymoss S, Deitchman D et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer: Trial of apixaban to prevent thrombosis in cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(5):807–14. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04693.x