

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-58-65>

Апиксабан для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений у онкологических пациентов с нарушением функции почек

О.В. Сомонова, Е.Г. Громова, А.Л. Елизарова, И.В. Бабкина*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24***Контакты:** Оксана Васильевна Сомонова somonova@mail.ru

Злокачественные новообразования ассоциированы с высоким риском развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО), которые ухудшают противоопухолевое лечение и занимают 2-е место среди причин смерти после прогрессирования онкологического заболевания. У пациентов с коморбидной патологией повышается риск кровотечения, особенно во время проведения антитромботической терапии. При снижении функции почек риск кровотечений увеличивается в 3 раза. Для оценки возможности назначения антикоагулянтной терапии онкологическим пациентам с венозным тромбозом и хронической болезнью почек приводится клиническое наблюдение.

В статье представлен случай пациентки с диагнозом рака молочной железы и хронической болезнью почек. Для лечения и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей пациентка получала апиксабан (Эликвис), который предотвратил риск развития рецидива венозного тромбоза без увеличения риска кровотечения. Крупные рандомизированные исследования продемонстрировали эффективность и безопасность апиксабана в лечении и вторичной профилактике ВТЭО у онкологических пациентов, в том числе пациентов с хронической болезнью почек. Анализ результатов применения препарата в реальной клинической практике показал, что апиксабан превосходил стандартную терапию (низкомолекулярный гепарин + антагонисты витамина К) как по эффективности, так и по безопасности при лечении и профилактике рецидивов ВТЭО. Таким образом, антикоагулянт апиксабан – один из эффективных и безопасных ингибиторов фактора Ха, который характеризуется быстрым началом действия, предсказуемой фармакокинетикой и может рассматриваться в качестве доступного и эффективного способа лечения и профилактики рецидивов ВТЭО, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов.

Ключевые слова: злокачественное новообразование, венозное тромбозомболическое осложнение, прямые оральные антикоагулянты, апиксабан, нарушение функции почек

Для цитирования: Сомонова О.В., Громова Е.Г., Елизарова А.Л., Бабкина И.В. Апиксабан для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений у онкологических пациентов с нарушением функции почек. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(1):58–65.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-58-65>

Apixaban for the treatment and secondary prevention of thrombotic complications in cancer patients with impaired renal function

Oxana V. Somonova, Elena G. Gromova, Anna L. Elizarova, Irina V. Babkina*N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia***Contacts:** Oxana Vasilyevna Somonova somonova@mail.ru

Malignant neoplasms are associated with a high risk of venous thromboembolic complications (VTEC), which worsen antitumor treatment and are the second leading cause of death after cancer progression. In patients with comorbid pathology, the risk of bleeding increases, especially during antithrombotic therapy. With a decrease in kidney function,

the risk of bleeding increases 3-fold. To assess the possibilities of prescribing anticoagulant therapy to cancer patients with venous thrombosis and chronic kidney disease, a clinical observation is given.

The article presents a case of a patient with breast cancer and chronic kidney disease. For the treatment and secondary prevention of deep vein thrombosis of the lower extremities, a patient received apixaban (Eliquis), which prevented the risk of recurrent venous thrombosis without increasing the risk of bleeding. Large randomized trials have shown the efficacy and safety of apixaban in the treatment and secondary prevention of VTEC in cancer patients, including patients with chronic kidney disease. According to the results of real clinical practice, apixaban was superior to standard therapy (low molecular weight heparin + vitamin K antagonists) in both efficacy and safety in the treatment and prevention of recurrent VTEC. Thus, the anticoagulant apixaban is one of the effective and safe factor Xa inhibitors, which is characterized by a rapid onset of action and predictable pharmacokinetics; it can be considered as an affordable and effective method for the treatment and prevention of recurrent VTEC, improving the quality of life and increasing the life expectancy of cancer patients.

Keywords: malignant neoplasm, venous thromboembolic complication, direct oral anticoagulants, apixaban, renal dysfunction

For citation: Somonova O.V., Gromova E.G., Elizarova A.L., Babkina I.V. Apixaban for the treatment and secondary prevention of thrombotic complications in cancer patients with impaired renal function. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(1):58–65. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-1-58-65>

Введение

Связь между онкологическими заболеваниями и тромбозом была известна давно. Первое описание случая тромбофлебита, возникшего у молодой женщины с раком желудка, сделано Armand Trousseau и датируется 1865 г. [1]. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о прогрессивном увеличении заболеваемости венозной тромбоэмболией (ВТЭ), связанной с онкологическим заболеванием, с 1997 г. по настоящее время. За последние 2 десятилетия риск развития ВТЭ у онкологических пациентов увеличился в 3 раза, что, вероятно, связано с появлением новых методов лечения рака и более точной диагностикой ВТЭ [2, 3]. В современных исследованиях показано, что тромбоэмболические осложнения у онкологических больных встречаются в 7–11 раз чаще, чем у пациентов с другими заболеваниями [4, 5]. С другой стороны, идиопатический тромбоз может быть 1-м признаком скрытого злокачественного процесса, при этом большинство новообразований выявляют в течение первых 6–12 мес после тромботического эпизода [6].

Патогенез онкологических тромбозов многофакторный. При онкологическом заболевании в организме происходит активация системы гемостаза, связанная прежде всего с поступлением в кровь из опухоли высокоактивного тканевого фактора, который в комплексе с фактором VII/VIIa активирует фактор X, и ракового прокоагулянта, способного непосредственно стимулировать фактор X. Образуются полифосфаты (poly-P), которые связывают и активируют фактор XII и делают его более устойчивым к фибринолизу [7].

Другие механизмы активации свертывания крови связаны с активностью воспалительных и ангиогенных цитокинов, высвобождаемых опухолевыми и воспали-

тельными клетками и способных индуцировать прокоагулянтный/провоспалительный фенотип циркулирующих нормальных клеток крови. Опухолевые клетки высвобождают различные факторы роста, в том числе фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), участвующий в активации эндотелиального тканевого фактора, и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (G-CSF), ответственный за повышенное образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs). NETs могут повышать свертывание крови за счет активации фактора XII и разрушения ингибитора пути тканевого фактора (TFPI). NETs играют важную роль в иммуноопосредованном тромбозе [8–10].

В настоящее время разработана классификация факторов риска развития тромботических осложнений у онкологических пациентов. Выделяют следующие факторы риска тромбозов: 1) связанные с развитием опухоли; 2) связанные с пациентом; 3) связанные с лечением [11, 12].

Среди факторов риска развития тромбоза, связанного с лечением, следует отметить хирургическое вмешательство и противоопухолевую лекарственную терапию. Для онкологических больных в послеоперационном периоде характерно увеличение вероятности развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в 3–4 раза, при этом риск фатальной ТЭЛА в этой группе пациентов повышен более чем в 3 раза и сохраняется в течение длительного времени [13, 14].

Противоопухолевая лекарственная терапия увеличивает риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) в 2–6 раз у больных онкологического профиля, причем самый высокий показатель связан с терапией ингибиторами иммунных контрольных точек [2, 5, 15]. Повышенный риск ВТЭО также связан с использова-

нием селективных модуляторов рецепторов эстрогенов (тамоксифен, ралоксифен) при лечении онкологических больных, имеющих положительный статус эстрогеновых рецепторов [16, 17]. Доказан высокий риск развития ВТЭО у пациентов, получающих производные платины, средства на основе таксанов и иммунотерапию [18, 19]. Число ежегодно возникающих случаев ВТЭО у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в ~11 %. Риск развития ВТЭО может увеличиваться до 15–20 % в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов [20, 21].

Вместе с тем для онкологических больных характерен и высокий риск кровотечений, особенно в период проведения антитромботической терапии. По данным разных авторов, риск возникновения кровотечения во время приема антикоагулянтов у онкологических больных увеличивается в 2–3 раза по сравнению с больными неонкологического профиля (как во время начальной терапии, так и при последующем приеме антикоагулянтов), при 12-месячной кумулятивной частоте составляя 12 % [22, 23].

Факторами риска развития геморрагических осложнений у онкологических больных являются наличие отдаленных метастазов, некоторые варианты локализации опухолей, возраст >75 лет, тромбоцитопения, почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <59 мл/мин/1,73 м²) и др. [24, 25]. Так, риск кровотечений при снижении функции почек увеличивается в 3 раза, при активном злокачественном новообразовании — в 4 раза [26].

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) имеет место любой из следующих маркеров повреждения почек: 1) необратимые структурные изменения, выявленные с помощью методов медицинской визуализации или морфологического исследования почечного биоптата; 2) выраженные изменения состава мочи или протеинурия, сохраняющиеся при повторных исследованиях в течение не менее чем 3 мес; 3) стойкое снижение СКФ до уровня <60 мл/мин/1,73 м² [27].

Хроническая болезнь почек повышает риск неблагоприятных почечных и сердечно-сосудистых исходов при хирургическом и лекарственном лечении онкологического заболевания. Кроме того, многие противоопухолевые лекарственные препараты оказывают нефротоксическое действие, при этом могут развиваться острый канальцевый некроз, тубулопатии, обструктивная кристаллическая нефропатия. Гломерулярные повреждения связаны с тромботической микроангиопатией, мембранопротрофиеративным гломерулонефритом, фокально-сегментарным гломерулосклерозом [7, 28, 29]. Все это в сочетании с преимущественно почечной элиминацией противоопухолевых лекарственных средств предполагает увеличение нефротоксичности при снижении функции почек, повышает риск накопления

препаратов, в частности антикоагулянтов, и риск кровотечений [29, 30].

Таким образом, у онкологических больных с нарушением функции почек повышен риск развития как тромботических, так и геморрагических осложнений. Каковы же современные возможности лечения венозных тромбозов у онкологических больных с нарушением функции почек?

Клиническое наблюдение

Пациентка К., 52 лет, в 2020 г. самостоятельно обнаружила новообразование в левой молочной железе и обратилась в клинику по месту жительства, где был диагностирован рак молочной железы. Пациентка была направлена в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

На приеме у онколога при поступлении: жалоб нет. Данные осмотра: рост 168 см, масса тела — 80 кг, индекс массы тела — 28,3 кг/м², площадь поверхности тела — 1,9 м²; в легких — дыхание везикулярное, хрипов нет; тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений — 68/мин; артериальное давление — 130/80 мм рт. ст.; печень, селезенка не пальпируются; живот мягкий, безболезненный, отеков нет.

Сопутствующий диагноз: хронический тубулоинтерстициальный нефрит; ХБП, III стадия.

Данные лабораторного обследования: уровень креатинина сыворотки крови 153 мкмоль/л, СКФ 33 мл/мин/1,73 м², клиренс креатинина 46 мл/мин.

Результаты маммографии и ультразвукового исследования (УЗИ) молочных желез и регионарных зон от 13.10.2020: на границе нижних квадрантов левой молочной железы — образование размером 4,9 × 2,8 см; в структуре образования и по периферии — злокачественные кальцинаты на площади 3,8 × 1,8 см (при УЗИ — несколько сливающихся образований размерами 4,6 × 1,2 см); в левой аксиллярной области — 2 лимфатических узла размерами до 1,7 см (цитологически верифицирован метастаз рака молочной железы).

Диагноз: рак левой молочной железы cT3N1M0, IIIB стадия.

Гистологическое заключение: инфильтративный протоковый рак G₃, экспрессия эстрогеновых рецепторов — 8 баллов, прогестероновых рецепторов — 2 балла, Her2/neu2+ (метод флуоресцентной гибридизации in situ — результат отрицательный), Ki-67 — 90 %.

Пациентке назначена противоопухолевая терапия. На I-м этапе (с 24.11.2020 по 04.04.2021) проведена неoadъювантная полихимиотерапия по схеме: 4 курса AC dd (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²) 1 раз в 2 нед + поддерживающая терапия гранулоцитарным колониестимулирующим фактором; затем 4 курса химиотерапии — доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 3 нед.

После первых 4 курсов химиотерапии 15.02.2021 у пациентки появились жалобы на боли в левой голени. При ультразвуковом ангиосканировании (УЗАС) сосудов

нижних конечностей выявлен тромбоз подколенной вены слева без признаков флотации.

Назначена антикоагулянтная терапия: апиксабан 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки.

Наблюдение в динамике: по данным УЗАС от 30.02.2021 — положительная динамика, реканализация просвета сосуда (пациентка получала апиксабан 5 мг 2 раза в сутки); по данным УЗАС вен нижних конечностей от 15.03.2021 — без признаков тромбоза (пациентка продолжала получать апиксабан 5 мг 2 раза в сутки).

Проведено еще 4 курса неоадьювантной полихимиотерапии. После противоопухолевого лечения отмечена положительная динамика. Результаты маммографии и УЗИ молочных желез от 15.03.2021: на границе нижних квадрантов левой молочной железы — зона нарушения архитектоники ткани с микрокальцинатами на площади $5,5 \times 2,5$ см (при УЗИ параареоларно ближе к нижне-внутреннему квадранту — зона по типу инфильтрата размерами $0,8 \times 0,2$ см); в левой аксиллярной области — лимфатический узел размером до 0,8 см; данных, указывающих на наличие отдаленных метастазов, нет. По данным УЗАС вен нижних конечностей — без признаков тромбоза. Пациентка продолжала получать апиксабан 5 мг 2 раза в сутки.

25.03.2021 проведено хирургическое лечение в объеме радикальной резекции левой молочной железы. Прием прямого орального антикоагулянта отменен (апиксабан за 48 ч до операции). Объем интраоперационной кровопотери составил 125 мл. В послеоперационном периоде пациентка получала профилактику тромботических осложнений низкомолекулярным гепарином (НМГ) (эноксапарин натрия 0,4 мл 1 раз в сутки) в течение 7 дней.

Рекомендации при выписке: 1) наблюдение у онколога по месту жительства; 2) проведение адьювантной эндокринотерапии ингибиторами ароматазы: анастрозол 1 мг внутрь ежедневно в течение 5 лет.

28.04.2021 у пациентки появились жалобы на боли в правой голени. При УЗАС сосудов нижних конечностей выявлен тромбоз глубоких вен правой голени. Назначена антикоагулянтная терапия: апиксабан 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки — 3–6 мес. По данным УЗАС — положительная динамика, реканализация просвета сосудов. Через 2 нед при УЗАС признаков тромбоза не выявлено. Пациентка получала апиксабан 5 мг 2 раза в сутки и анастрозол в соответствии с назначением (ежедневно длительно).

Таким образом, пациентка с диагнозом рака молочной железы и ХБП III стадии получала апиксабан (Эликвис) для лечения и вторичной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей, который предотвратил развитие рецидива ВТЭО и не увеличил риск кровотечения.

Обсуждение

В настоящее время для лечения онкоассоциированных тромбозов широко применяют прямые оральные антикоагулянты. Наиболее перспективными препаратами этой группы являются высокоселективные ингибиторы Ха-фактора свертывания крови, в частности апиксабан. Проведено несколько больших рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения апиксабана для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений, в том числе у онкологических пациентов.

В исследовании AMPLIFY, включившем 5395 пациентов, изучали применение апиксабана для лечения острой ВТЭ в сравнении со стандартной терапией. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 на 2 группы: в одной группе ($n = 2691$) пациенты получали апиксабан (10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем по 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес), в другой группе ($n = 2704$) — так называемую стандартную терапию, которая включала эноксапарин натрия (1 мг/кг каждые 12 ч в течение не менее 5 дней), затем антагонисты витамина К, прием которых начинали одновременно с эноксапарином натрия и продолжали в течение 6 мес (под контролем международного нормализованного отношения — от 2 до 3). Результаты исследования AMPLIFY показали, что лечение апиксабаном было столь же эффективно в предотвращении рецидива ВТЭ или смерти, связанной с ВТЭ, как стандартная терапия. Однако при оценке безопасности установлено, что применение апиксабана привело к статистически значимому снижению риска большого кровотечения и большого + клинически значимого небольшого кровотечения по сравнению со стандартной терапией (эноксапарином/варфарином) у пациентов с острым тромбозом глубоких вен (тромбоз глубоких вен/ТЭЛА) [31].

При анализе эффективности и безопасности апиксабана в подгруппе пациентов с нарушением функции почек ($n = 2609$) было установлено, что вне зависимости от функции почек апиксабан (Эликвис) продемонстрировал устойчивое преимущество в эффективности и безопасности по сравнению со стандартной терапией [31]. Эликвис обладает низкой почечной экскрецией (около 27 %) и не требует снижения дозы у пациентов с тромбозом глубоких вен/ТЭЛА и нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина 51–80 мл/мин) и умеренной (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) степени; при тяжелой степени нарушения почечной функции (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) Эликвис следует назначать с осторожностью [32].

На основании данных исследования AMPLIFY G. Agnelli и соавт. провели анализ подгрупп пациентов

для сравнения эффективности и безопасности терапии апиксабаном со стандартной терапией при лечении ВТЭ у онкологических больных. Из 5395 пациентов, включенных в исследование AMPLIFY, у 169 (3,1 %) было активное злокачественное новообразование, у 365 (6,8 %) — рак в анамнезе. Результаты лечения апиксабаном в сравнении с эноксапарином/варфарином у онкологических пациентов были сходными с результатами, полученными во всей популяции в исследовании AMPLIFY [33].

По результатам анализа реальной клинической практики, включившего данные 35 756 пациентов (ретроспективное исследование баз данных страховых компаний), апиксабан превосходил стандартную терапию (НМГ/варфарин) как по эффективности, так и по безопасности в лечении и профилактике рецидивов ВТЭО [34].

Еще в одном исследовании изучали возможность применения апиксабана для лечения и вторичной профилактики тромботических осложнений только у онкологических больных.

В открытое рандомизированное клиническое исследование CARAVAGGIO были включены 1170 пациентов с ВТЭО, развившимися на фоне активного онкологического заболевания или его наличия в анамнезе. Основной целью исследования было подтверждение не меньшей эффективности апиксабана в сравнении с далтепарином при лечении онкоассоциированных тромбозов. Пациенты с активным онкологическим процессом, у которых недавно было диагностировано клинически выраженное (симптомное) или случайно выявленное ВТЭО, получали апиксабан или далтепарин в течение 6 мес. Результаты исследования показали, что пероральная форма апиксабана не уступает по эффективности подкожным инъекциям далтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных. Данная закономерность сохранялась и при анализе данных отдельных групп больных [35].

Важным результатом исследования CARAVAGGIO явилась оценка частоты серьезных геморрагических осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), показавшая сопоставимые результаты в группах лечения апиксабаном и далтепарином (1,7 и 1,9 % соответственно; $p > 0,05$). Локализация больших кровотечений, тяжесть кровотечений и их распределение в зависимости от типа опухоли были схожими в 2 группах лечения. Большинство больших кровотечений были желудочно-кишечными: 50 % всех больших кровотечений — в группе апиксабана, 43,5 % — в группе далтепарина. Следует отметить, что серьезных кровотечений не возникло у пациентов с резекцией верхних отделов ЖКТ или с колоректальным раком. На основании проведенного субанализа был сделан вывод о том, что наличие опухоли ЖКТ не увеличивало риск кровотечений при применении апиксабана. Следовательно, апиксабан является безопасной альтернативой

НМГ для лечения пациентов с онкоассоциированным тромбозом [36].

Кроме того, в исследовании CARAVAGGIO изучали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с далтепарином у пациентов с онкоассоциированным тромбозом при сочетанном применении с противоопухолевой терапией. Было показано, что одновременное введение с апиксабаном или далтепарином противоопухолевых препаратов не влияло на риск рецидива ВТЭО или большого кровотечения у онкологических пациентов. Подгрупповой анализ данных исследования CARAVAGGIO, в котором изучали взаимодействие апиксабана и противоопухолевой терапии, включавшей индукторы или ингибиторы Р-гликопротеина и/или СYP3A4 (согласно протоколу, за исключением мощных ингибиторов или индукторов цитохрома Р-450 3A4 и Р-гликопротеина), продемонстрировал отсутствие взаимодействия между апиксабаном и этими агентами с точки зрения клинических исходов (рецидив ВТЭО, большое кровотечение, смерть от всех причин, безрецидивная выживаемость) [37].

Более 60 % пациентов, включенных в исследование, страдали ХБП. Проведен подгрупповой анализ, оценивающий влияние ХБП на риск кровотечения и частоту рецидива тромбоза у онкологических больных, получавших апиксабан по поводу ВТЭО. Мультипараметрический анализ позволил сделать вывод об отсутствии связи между изменением функции почек с течением времени и большим кровотечением или рецидивирующим ВТЭО [38]. Результаты исследования CARAVAGGIO позволили расширить долю онкологических пациентов с тромбозами, которым может потребоваться лечение апиксабаном, включая пациентов с опухолями ЖКТ и ХБП.

В опубликованном ранее исследовании изучены фармакокинетика, фармакодинамика и безопасность апиксабана в дозе 10 мг/сут (в виде однократного приема) у больных с нормальной функцией почек и с почечной недостаточностью. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от показателей СКФ: 50–80 мл/мин, 30–50 мл/мин, <30 мл/мин. Несмотря на повышение AUC (area under the curve, площадь под кривой) в этих подгруппах на 16, 29 и 38 % соответственно, не выявлено зависимости концентрации апиксабана в плазме крови и анти-Ха-активности от почечной функции [39].

В 2024 г. был представлен систематический обзор и метаанализ данных 12 011 пациентов из 3 рандомизированных клинических исследований и 2 наблюдательных исследований. В исследовании оценивали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с НМГ у пациентов с онкоассоциированными венозными тромбозами и осложнениями [40]. Результаты метаанализа показали, что Эликвис (апиксабан) значительно снижал риск больших кровотечений (отношение рисков 0,67; 95 % доверительный интервал 0,54–0,83; $p = 0,0003$) и частоту рецидивов ТЭЛА

по сравнению с НМГ (отношение рисков 0,56; 95 % доверительный интервал 0,32–0,99; $p = 0,05$). Не наблюдалось значимых различий между Эликвисом и НМГ по частоте рецидивов тромбоза глубоких вен.

Какова продолжительность лечения тромботических осложнений у онкологических пациентов? Согласно последним международным рекомендациям, длительность лечения онкоассоциированного тромбоза должна составлять не менее 3–6 мес [6, 41, 42]. Известно, что рецидивы ВТЭО у пациентов со злокачественными новообразованиями возникают до 9 раз чаще, чем у пациентов с другими патологиями, причем эти рецидивы связаны с повышением риска смерти в 3 раза [43]. После 6 мес лечения ВТЭО у онкологических больных риск рецидива снижается с 60 до 7 % (регистр RIETE). При прекращении лечения сохраняется остаточный риск рецидива ВТЭО [44].

Решение о продлении терапии свыше 6 мес следует принимать индивидуально с учетом проводимого лекарственного лечения, наличия дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений при низком риске кровотечения. Основанием для продления антикоагулянтной терапии являются активное онкологическое заболевание и высокий риск рецидива ВТЭО [6, 41, 42].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании AMPLIFY-EXT, включившем 2482 больных, были изучены возможности продленной профилактики с использованием апиксабана в течение 12 мес. В исследовании применяли 2 дозы антикоагулянта: стандартную (5 мг 2 раза в сутки) и сниженную (2,5 мг 2 раза в сутки). Результаты показали, что обе дозы апиксабана статистически значимо предотвращали рецидив ВТЭ или смерть, связанную с ВТЭ, в сравнении с плацебо; также обе дозы апиксабана не приводили к увеличению частоты всех видов кровотечений при продленной профилактике ВТЭО. Была доказана возможность использования апиксабана для пролонгированного лечения тромботических осложнений, в том числе у онкологических больных [45]. В 2019 г. проведено еще одно исследование по оценке продленной вторичной профилактики ВТЭО с помощью апиксабана у пациентов онкологического профиля (исследование EVE). Полученные данные подтвердили возможность использования апиксабана для пролонгированного лечения онкоассоциированного тромбоза [46].

Положительные результаты клинических исследований и данные реальной клинической практики с учетом показателей эффективности и безопасности апиксабана отражены в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению и профилактике ВТЭО. В рекомендациях ACCP (American College of Chest Physicians) 2021 г. (CHEST) отдается предпочтение ингибиторам Ха-фактора (апиксабан, эдоксабан, ривароксабан) перед НМГ для начальной и основной терапии у пациентов с онкоассоциированным тромбозом. При этом апиксабан или НМГ могут быть предпочтительными у пациентов с полостным раком ЖКТ [47].

В рекомендациях NCCN (National Comprehensive Cancer Network) прямые оральные антикоагулянты рассматриваются в качестве одного из вариантов терапии пациентов с активным злокачественным новообразованием и подтвержденными проксимальным тромбозом глубоких вен и ТЭЛА. В одном из положений NCCN (2024) отмечается, что апиксабан может быть безопаснее эдоксабана и ривароксабана у пациентов с поражением желудка или пищевода/желудка [48].

В рекомендациях Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лечению онкологических пациентов с тромбоэмболическими осложнениями прямые оральные антикоагулянты определяются как стандарт терапии в тех случаях, когда эти препараты могут быть назначены с первых дней лечения. Апиксабан рекомендуется в стандартном дозовом режиме: 10 мг 2 раза в сутки в первые 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки – 6 мес, а для длительной профилактики рецидивов – 2,5 мг 2 раза в сутки [49].

Заключение

По сравнению с традиционной схемой лечения ВТЭО (НМГ с переходом на варфарин) прямые оральные антикоагулянты более удобны в применении, так как имеют фиксированную дозу, не требуют лабораторного контроля и лишены всех недостатков парентерального введения. Антикоагулянт апиксабан – один из эффективных и безопасных ингибиторов фактора Ха, который отличается быстрым началом действия и предсказуемой фармакокинетикой; его можно рассматривать в качестве доступного и эффективного способа лечения и профилактики рецидивов ВТЭО, улучшения качества и увеличения продолжительности жизни онкологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Troussseau A. Phlegmasia alba dolens. Clin Med Hotel-dieu Paris 1865;3:654–712.
2. Mulder F.I., Horvath-Puho E., van Es N. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. Blood 2021;137(14):1959–69. DOI: 10.1182/blood.2020007338
3. Falanga A., Ay C., Di Nisio M. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol 2023;34(5):452–67. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.014
4. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. Cancer-associated venous thromboembolism: burden, mechanisms, and management. Thromb Haemost 2017;117(2):219–30. DOI: 10.1160/TH16-08-061
5. Falanga A., Marchetti M. Cancer-associated thrombosis: enhanced awareness and pathophysiologic complexity. J Thromb Haemost 2023;21(6):1397–408. DOI: 10.1016/j.jtha.2023.02.029
6. Kakkos S.K., Gohel M., Baekgaard N. et al. 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
7. Falanga A., Marchetti M., Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. J Thromb Haemost 2013;11(2):223–33. DOI: 10.1111/jth.12075
8. Khorana A.A., Mackman N., Falanga A. et al. Cancer-associated venous thromboembolism. Nat Rev Dis Primers 2022;8(1):11. DOI: 10.1038/s41572-022-00336-y
9. Nickel K.F., Labberton L., Long A.T. et al. The polyphosphate/factor XII pathway in cancer-associated thrombosis: novel perspectives for safe anticoagulation in patients with malignancies. Thromb Res 2016;141(Suppl 2):4–7. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30353-X
10. Shao B.Z., Yao Y., Li J.P. et al. The role of neutrophil extracellular traps in cancer. Front Oncol 2021;11:714357. DOI: 10.3389/fonc.2021.714357
11. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Prothrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer. Thromb Res 2018;164(Suppl 1):12–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.12.025
12. Woodruff S., Lee A.Y., Carrier M. et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in high- and low-risk patients with active cancer: a post hoc analysis of the CLOT Study. J Thromb Thrombolysis 2019;47(4):495–504. DOI: 10.1007/s11239-019-01833-w
13. Agnelli G., Bolis G., Capussotti L. et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. Ann Surg 2006;243(1):89–95. DOI: 10.1097/01.sla.0000193959.44677.48
14. Петров В.И., Горбатенко В.С., Шаталова О.В., Герасименко А.С. Венозные тромбозы и осложнения у онкологических больных: этиопатогенез и профилактика. Лекарственный вестник 2020;14(3(79)):16–22. Petrov V.I., Gorbatenko V.S., Shatalova O.V., Gerasimenko A.S. Venous thromboembolic complications in cancer patients: etiopathogenesis and prevention. Lekarstvenniy vestnik = Medicinal Bulletin 2020;14(3(79)):16–22. (In Russ.).
15. Андрияшкин В.В., Сомонова О.В., Пантелеев М.А. и др. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов и осложнений у онкологических и онкогематологических больных: Учеб. пособие. М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2017. 94 с. Andriashkin V.V., Somonova O.V., Panteleev M.A. et al. Diagnosis, treatment and prevention of thromboembolic complications in oncological and oncohematological patients: Textbook. Moscow: FGBOU DPO RMANPO Minzdrava Russii, 2017. 94 p. (In Russ.).
16. Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. JAMA 2008;300(19):2277–85. DOI: 10.1001/jama.2008.656
17. Vogel V.G., Costantino J.P., Wickerham D.L. et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial: preventing breast cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2010;3(6):696–706. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0076
18. Khorana A.A., DeSancho M.T., Liebman H. et al. Prediction and prevention of cancer-associated thromboembolism. Oncologist 2021;26(1):e2–e7. DOI: 10.1002/onco.13569
19. Fernandes C.J., Morinaga L.T.K., Alves J.L. Jr. et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. Eur Respir Rev 2019;28(151):180119. DOI: 10.1183/16000617.0119-2018
20. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. et al. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. Brit J Haematol 2015;170(5):640–8. DOI: 10.1111/bjh.13556.
21. Khorana A., Carrier M., Garcia D., Lee A.Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41(1):81–91. DOI: 10.1007/s11239-015-1313-4
22. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. 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
23. Бурлева Е.П., Кременевский О.М. Пролонгированная антикоагулянтная терапия венозных тромбозов и осложнений: решенные вопросы и спорные позиции. Флебология 2019;13(1):42–51. DOI: 10.17116/flebo20191301142 Burleva E.P., Kremenevsky O.M. Prolonged anticoagulant therapy of venous thromboembolic complications: resolved issues and controversial positions. Flebologiya = Phlebology 2019;13(1):42–51. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo20191301142
24. Al-Samkari H., Connors J.M. Managing the competing risks of thrombosis, bleeding, and anticoagulation in patients with malignancy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2019;2019(1):71–9. DOI: 10.1182/hematology.2019000369
25. Angelini D.E., Radivoyevitch T., McCrae K.R., Khorana A.A. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. Am J Hematol 2019;94(7):780–5. DOI: 10.1002/ajh.25494
26. Klok F.A., Hösel V., Clemens A. et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. Eur Respir J 2016;48(5):1369–76. DOI: 10.1183/13993003.00280-2016
27. Громова Е.Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т. и др. Нефротоксичность. Практические рекомендации. Часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):184–201. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12 Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T. et al. Nephrotoxicity. Practical recommendations of RUSSCO. Part 2. Zlokachestvenniye opukholy = Malignant tumors 2024;14(3s2):184–201. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12
28. Saba H.I., Morelli A.G., Saba R.I. Disseminated intravascular coagulation (DIC) in cancer. Cancer Treat Res 2009;148:137–56. DOI: 10.1007/978-0-387-79962-9_9
29. Cosmai L., Porta C., Gallieni M., Perazella M.A. Onco-nephrology: a decalogue. Nephrol Dial Transplant 2016;31(4):515–9. DOI: 10.1093/ndt/gfv320
30. Elalamy I., Canon J.L., Bols A. et al. Thrombo-embolic events in cancer patients with impaired renal function. J Blood Disorders Transf 2014;5(4):1–5. DOI: 10.4172/2155-9864.1000202
31. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2013;369(9):799–808. DOI: 10.1056/NEJMoA1302507
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис. Рег. уд. № ЛП-001475.

- Instructions for medical use of the drug Eliquis. Registration No. LP-001475. (In Russ.).
33. Agnelli G., Buller H.R., 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
 34. Weycker D., Li X., Wygant G.D. et al. Effectiveness and safety of apixaban *versus* warfarin as outpatient treatment of venous thromboembolism in U.S. clinical practice. *Thromb Haemost* 2018;118(11):1951–61. DOI: 10.1055/s-0038-1673689
 35. Agnelli G., Becattini C., Meyer G. et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599–607. DOI: 10.1056/NEJMoa1915103
 36. Ageno W., Vedovati M.C., 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
 37. Verso M., Munoz A., Bauersachs R. et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer* 2021;148:371–81. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.02.026
 38. Becattini C., Bauersachs R., Maraziti G. et al. Renal function and clinical outcome of patients with cancer-associated venous thromboembolism randomized to receive apixaban or dalteparin. Results from the Caravaggio trial. *Haematologica* 2022;107(7):1567–76. DOI: 10.3324/haematol.279072
 39. Chang M., Yu Z., Shenker A. et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban. *J Clin Pharmacol* 2016;56(5):637–45. DOI: 10.1002/jcph.633
 40. Amin A., Naeem M., Amin L. et al. Apixaban versus low molecular weight heparin in patients with cancer associated venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2024;86(8):4675–83. DOI: 10.1097/MS9.0000000000002147
 41. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. *Lancet Oncol* 2022;23(7):e334–e7. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7
 42. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. 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
 43. Wysokinski W.E., Houghton D.E., Casanegra A.I. et al. Comparison of apixaban to rivaroxaban and enoxaparin in acute cancer-associated venous thromboembolism. *Am J Hematol* 2019;94(11):1185–92. DOI: 10.1002/ajh.25604
 44. Computerized Registry of patients with venous thromboembolism (RIETE). Available at: www.shmedical.es
 45. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1207541
 46. McBane R. 2nd, Loprinzi C., Zemla T. et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients. The EVE trial. *J Thromb Haemost* 2024;22(6):1704–14. DOI: 10.1016/j.jth.2024.03.011
 47. Stevens S.M., Woller S.C., Kreuziger L.B. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the CHEST guideline and expert panel report practice. *Guideline Chest* 2021;160(6):e545–e608. DOI: 10.1016/j.chest.2021.07.055
 48. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2024. 2024. Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданыан А.В. др. Тромбоэмболические осложнения. Практические рекомендации RUSSCO. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):202–15. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12
Somonova O.V., Antukh E.A., Vardanyan A.V. et al. Thromboembolic complications. Practical recommendations of RUSSCO. Zlokachestvenniye opukholi = Malignant tumors 2024;14(3s2):202–15. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-12

Вклад авторов

О.В. Сомонова: написание текста статьи, внесение принципиальных изменений и окончательное утверждение версии статьи;
Е.Г. Громова: анализ и интерпретация данных, внесение принципиальных изменений в текст статьи;
А.Л. Елизарова: получение данных для анализа, написание текста статьи;
И.В. Бабкина: анализ и интерпретация данных, составление списка литературы.

Authors' contributions

O.V. Somonova: article writing, making fundamental changes and approval of the final article version;
E.G. Gromova: data analysis and interpretation, making fundamental changes to the article;
A.L. Elizarova: obtaining data for analysis, article writing;
I.V. Babkina: data analysis and interpretation, compilation of a list of references.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.В. Сомонова / O.V. Somonova: <https://orcid.org/0000-0003-4706-2439>
Е.Г. Громова / E.G. Gromova: <https://orcid.org/0000-0002-4633-8301>
А.Л. Елизарова / A.L. Elizarova: <https://orcid.org/0000-0001-6975-4562>
И.В. Бабкина / I.V. Babkina: <https://orcid.org/0000-0001-9285-3470>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 24.02.2025. Принята к публикации: 19.03.2025. Опубликовано онлайн: 14.04.2025.

Article submitted: 24.02.2025. Accepted for publication: 19.03.2025. Published online: 14.04.2025.