

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

ISSN 2073-4034 (Print)
ISSN 2414-9128 (Online)

ЛЕЧЕНИЕ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА
ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЙ: ПОЗИЦИИ
АПИКСАБАНА

Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева

TREATMENT AND SECONDARY
PREVENTION OF VENOUS
THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS:
POSITIONS OF APIXABAN

N.M. Vorobyeva, O.N. Tkacheva



ФАРМАТЕКА

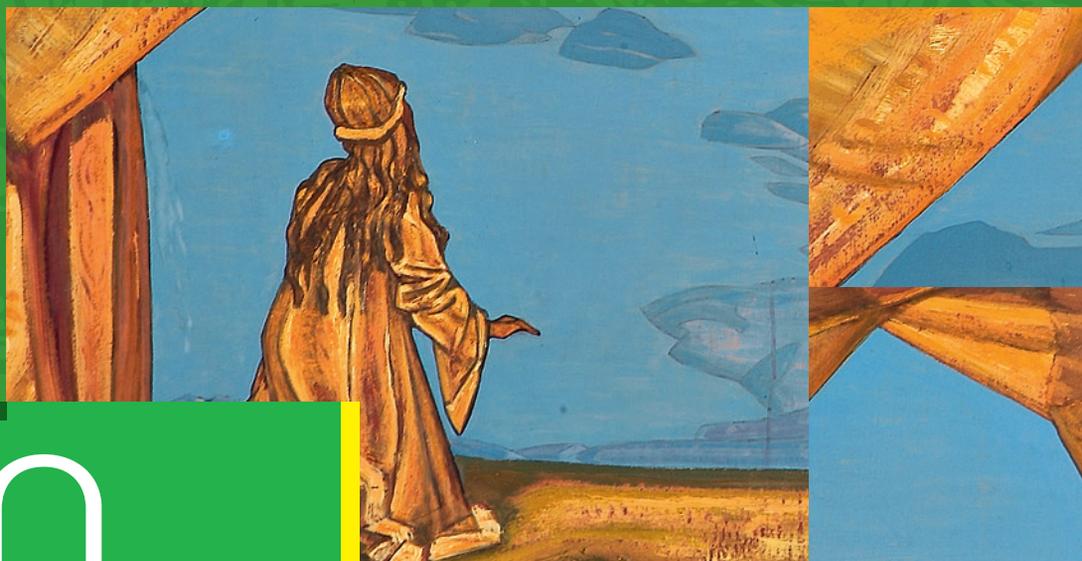
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ



РМАНПО

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ



9/10

2023
ТОМ 30

© Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева, 2023
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.9-10.110-114>

Лечение и вторичная профилактика венозных тромбозомболических осложнений: позиции апиксабана

Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачева

Российский геронтологический научно-клинический центр, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Treatment and secondary prevention of venous thromboembolic complications: positions of apixaban

N.M. Vorobyeva, O.N. Tkacheva

Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В обзоре обсуждаются возможности применения перорального антикоагулянта прямого действия апиксабана для лечения и вторичной профилактики венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), мета-анализов РКИ и исследований реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль эффективности и безопасности апиксабана для лечения и вторичной профилактики ВТЭО, в т.ч. у пациентов с злокачественными новообразованиями (ЗНО), для которых характерен высокий риск не только тромбоза, но и кровотечения. Для всех пациентов с ВТЭО апиксабан безопаснее стандартной терапии эноксапарином/варфарином, т.к. на фоне его приема риск большого кровотечения ниже на 69%, а у пациентов с активным ЗНО безопасность апиксабана не уступает таковой стандартного лечения. Важным преимуществом апиксабана является отсутствие повышения частоты желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами.

Ключевые слова: венозные тромбозомболические осложнения, пероральные антикоагулянты прямого действия, апиксабан, канцер-ассоциированный тромбоз

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбозомболических осложнений: позиции апиксабана. Фарматека. 2023;30(9-10):110-114. doi: 10.18565/pharmateca.2023.9-10.110-114

The review discusses the possibilities of using the direct-acting oral anticoagulant apixaban for the treatment and secondary prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). The results of randomized clinical trials (RCTs), meta-analyses of RCTs and real-world clinical practice studies demonstrate a favorable efficacy and safety profile of apixaban for the treatment and secondary prevention of VTEC, incl. in patients with malignant neoplasms, who are characterized by a high risk of not only thrombosis, but also bleeding. For all patients with VTEC, apixaban is safer than standard therapy with enoxaparin/warfarin, because the risk of major bleeding associated with its use is lower by 69%, and in patients with active cancer, the safety of apixaban is not inferior to that of standard treatment. An important advantage of apixaban is the absence of an increase in the frequency of gastrointestinal bleeding in patients with cancer-associated thrombosis.

Keywords: venous thromboembolic complications, direct oral anticoagulants, apixaban, cancer-associated thrombosis

For citations: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Treatment and secondary prevention of venous thromboembolic complications: positions of apixaban. Farmateka. 2023;30(9-10):110-114. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2023.9-10.110-114

Введение

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз глубоких вен и тромбозомболию легочной артерии, являются распространенными заболеваниями с частотой встречаемости в общей популяции 1–2 случая на 1000 человек в год и находятся на третьем месте (после инфаркта миокарда и инсульта) в структуре сердечно-сосудистой смертности [1]. Антикоагулянтная терапия считается основой лечения острого эпизода и вторичной профилактики ВТЭО. Еще 10 лет назад традиционная терапия ВТЭО

включала короткий (не менее 5 дней) курс парентеральных антикоагулянтов с последующей длительной терапией антагонистами витамина К (в частности, варфарином) [2–3]. Согласно рекомендациям, прием варфарина следовало начинать с первого дня лечения парентеральными антикоагулянтами и продолжать не менее 3 месяцев.

Появление на фармацевтическом рынке пероральных антикоагулянтов прямого действия (ПОАК), к которым относят ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и ингибиторы фактора Ха апиксабан, ривароксабан и эдок-

сабан, не только пошатнуло позиции варфарины, но и привнесло в клиническую практику новую стратегию лечения острого эпизода ВТЭО – монотерапию пероральными антикоагулянтами (апиксабаном и ривароксабаном) без использования парентеральных антикоагулянтов. Монотерапию начинают с начала лечения или при переходе с парентерального введения антикоагулянтов в первые 48 часов от начала терапии. В первое время используют высокие дозы ПОАК (апиксабан 10 мг 2 раза в сутки первые 7 дней, далее 5 мг 2 раза в сутки; ривароксабан 15 мг 2 раза



в сутки первые 3 недели, затем 20 мг 1 раз в сутки). В отличие от аписабана и ривароксабана, дабигатран и эдоксабан можно назначать только после начального короткого (не менее 5 дней) курса парентеральных антикоагулянтов. В настоящей статье будут рассмотрены позиции одного из ПОАК – аписабана – для лечения и вторичной профилактики ВТЭО.

Возможности использования аписабана для лечения ВТЭО изучены в двух рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) – AMPLIFY [4] и AMPLIFY-EXT [5]. В AMPLIFY аписабан применяли для лечения острого эпизода ВТЭО, в AMPLIFY-EXT – для вторичной профилактики. Результаты обоих РКИ опубликованы в 2013 г. Несмотря на то что исследование AMPLIFY-EXT являлось продолжением AMPLIFY, его итоги опубликовали чуть раньше, чем AMPLIFY.

Лечение острого эпизода ВТЭО

В двойное слепое РКИ AMPLIFY включили 5400 пациентов с острым эпизодом ВТЭО из 358 центров 28 стран. Больных рандомизировали в две группы: аписабана и стандартного лечения (эноксапарин+варфарин). Пациенты первой группы (n=2691) принимали аписабан 10 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев, а также получали инъекции плацебо-эноксапарина и таблетки плацебо-варфарина. Пациенты второй группы (n=2704) получали инъекции эноксапарина (1 мг/кг подкожно каждые 12 часов) не менее 5 дней и варфарин в индивидуально подобранных дозах (начиная с первого дня лечения эноксапарином) в течение 6 месяцев, а также таблетки плацебо-аписабана.

Стоит отметить, что подавляющее большинство пациентов, принимавших аписабан, до рандомизации получали парентеральные антикоагулянты в течение 1–2 суток. В группе стандартной терапии медиана продолжительности лечения эноксапарином составила 6,5 дней (интерквартильный размах от 5 до 8 дней). Значения международного нормализованного отношения (МНО) соответствовали терапевтическому диапазону (от 2,0 до 3,0) 61% вре-

мени, не достигали целевых значений (МНО<2,0) 23% времени и превышали их (МНО>3,0) 16% времени. В группе аписабана у 96% больных приверженность лечению составляла ≥80%.

Рецидивы ВТЭО произошли у 59 (2,3%) больных в группе аписабана и у 71 (2,7%) – в группе стандартной терапии. Относительный риск (ОР) для аписабана составил 0,84 (95% доверительный интервал (ДИ): 0,60–1,18; p<0,001 для гипотезы о том, что аписабан не хуже стандартного лечения). Среди пациентов, у которых при включении в исследование был изолированный тромбоз глубоких вен, рецидивы ВТЭО зарегистрированы у 38 (2,2%) из 1698 человек в группе аписабана и у 47 (2,7%) из 1736 – в группе стандартной терапии (ОР=0,83; 95% ДИ: 0,54–1,26). В подгруппе больных тромбоэмболией легочной артерии рецидивы ВТЭО зарегистрировали у 21 (2,3%) из 900 человек в группе аписабана и у 23 (2,6%) из 886 – в группе стандартной терапии (ОР=0,90; 95% ДИ: 0,50–1,61).

В группе аписабана частота больших кровотечений оказалась в 3 раза ниже, чем в группе стандартной терапии (0,6 против 1,8%), что соотносилось со снижением их риска на 69% (ОР=0,31; 95% ДИ: 0,17–0,55; p<0,001 для гипотезы о превосходстве аписабана). Помимо этого, на фоне приема аписабана риск клинически значимых небольших кровотечений был ниже на 52% (ОР=0,48; 95% ДИ: 0,38–0,60), больших или клинически значимых небольших кровотечений – на 56% (ОР=0,44; 95% ДИ: 0,36–0,55; p<0,001).

Субанализ подтвердил эффективность и безопасность применения аписабана в подгруппах больных старше 75 лет, с массой тела более 100 кг, с использованием парентеральных антикоагулянтов перед рандомизацией и с различной продолжительностью такого лечения.

Таким образом, в РКИ AMPLIFY установлено, что при лечении острого эпизода ВТЭО монотерапия аписабаном (10 мг 2 раза в сутки в первые 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 месяцев) столь же эффективна, как и стандартное лечение эноксапарином и варфарином (МНО – 2,0–3,0), но при этом более безопасна и ассоциируется

со снижением риска больших кровотечений на 69%.

В 2015 г. опубликованы результаты мета-анализа [6], включившего 6 РКИ по изучению ПОАК у больных ВТЭО: одно исследование с аписабаном (n=5395), два – с ривароксабаном (n=8255), два – с дабигатраном (n=5107) и одно – с эдоксабаном (n=8240). В этой работе было выполнено не прямое сравнение ПОАК друг с другом (во всех РКИ, включенных в мета-анализ, каждый из ПОАК сравнивали только с варфарином; прямое сравнение ПОАК друг с другом в рамках РКИ никогда не проводилось).

В результате непрямого сравнения ПОАК между собой установлено, что у пациентов, получавших аписабан, риск большого или клинически значимого небольшого кровотечения был ниже на 53% (ОР=0,47; 95% ДИ: 0,36–0,61) по сравнению с больными, лечеными ривароксабаном, на 31% (ОР=0,69; 95% ДИ: 0,51–0,94) – дабигатраном и на 46% – эдоксабаном (ОР=0,54; 95% ДИ: 0,41–0,69). Терапия дабигатраном также была ассоциирована со снижением риска большого или клинически значимого небольшого кровотечения на 32% (ОР=0,68; 95% ДИ: 0,53–0,87) по сравнению с ривароксабаном и на 23% (ОР=0,77; 95% ДИ: 0,60–0,99) – с эдоксабаном. Различий по частоте рецидивов ВТЭО и смертельных исходов, обусловленных ВТЭО, между пациентами, принимавшими разные ППОАК, выявлено не было. Таким образом, результаты непрямого сравнения ПОАК показали, что при лечении острого эпизода ВТЭО аписабан имеет наиболее благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими ПОАК.

В недавно опубликованном исследовании реальной клинической практики [7] ретроспективно проанализировали исходы почти у 50 тыс. пациентов с острым эпизодом ВТЭО из базы коммерческих страховок США. Целью работы являлось сравнение эффективности и безопасности аписабана с ривароксабаном. Для анализа отобрали пациентов, которым оба ПОАК были назначены впервые. В каждую группу включили по 18 618 человек. Медиана продолжительности наблюдения соста-

вила 102 дня. В группе апиксабана риск рецидива ВТЭО был ниже на 23% (отношение рисков [ОтнР]=0,77; 95% ДИ: 0,69–0,87), риск желудочно-кишечного или внутричерепного кровотечения – на 40% (ОтнР=0,60; 95% ДИ: 0,53–0,69) по сравнению с группой ривароксабана. Ограничением исследования являлся короткий период наблюдения.

Вторичная профилактика ВТЭО

В исследовании AMPLIFY-EXT изучили целесообразность продления антикоагулянтной терапии после окончания основного 6–12-месячного курса лечения, для чего сравнили 2 режима дозирования (2,5 и 5 мг 2 раза в сутки) апиксабана между собой и с плацебо. Дополнительно оценили эффективность и безопасность низкой дозы (2,5 мг 2 раза в сутки) апиксабана.

Включили 2482 больных, из них 813 человек рандомизировали в группу апиксабана 5 мг 2 раза в сутки, 840 – в группу апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и 829 – в группу плацебо. Часть пациентов в AMPLIFY-EXT ранее являлись участниками AMPLIFY; остальные больные до участия в AMPLIFY-EXT получали стандартное лечение эноксапарином и варфарином. Пациентов включали в AMPLIFY-EXT примерно через 7 дней после получения последней дозы предшествовавшего антикоагулянта. У всех больных, ранее принимавших варфарин, значения МНО на момент включения не превышали 2,0. Продолжительность приема апиксабана/плацебо составила 12 месяцев.

Частота симптомных рецидивов ВТЭО и связанных с ними летальных исходов составила 8,8% в группе плацебо, 1,7% в группах апиксабана 2,5 и 5 мг, что по сравнению с плацебо соотносилось со снижением риска этих событий на 81% (ОР=0,19; 95% ДИ: 0,11–0,33) для апиксабана в дозе 2,5 мг и на 80% (ОР=0,20; 95% ДИ: 0,11–0,34) для апиксабана в дозе 5 мг.

Частота больших кровотечений составила 0,5% в группе плацебо, 0,2% в группе апиксабана 2,5 мг и 0,1% в группе апиксабана 5 мг. Частота клинически значимых небольших кровотечений была 2,3% в группе плацебо, 3,0% в группе апиксабана 2,5 мг и 4,2% в группе апиксабана 5 мг.

Частота случаев смерти от любых причин составила 1,7% в группе плацебо, 0,8% в группе апиксабана 2,5 мг и 0,5% в группе апиксабана 5 мг.

Итак, у больных ВТЭО, завершивших основное 6–12-месячное лечение антикоагулянтами, продление терапии апиксабаном как в полной (5 мг 2 раза в сутки), так и в сниженной (2,5 мг 2 раза в сутки) дозе оказалось эффективным и безопасным, т.к. сопровождалось значительным снижением риска рецидива ВТЭО без увеличения частоты больших кровотечений. Анализ подгрупп показал, что преимущества апиксабана были не столь очевидными лишь у больных ВТЭО старше 75 лет, с массой тела менее 60 кг, при наличии умеренной или тяжелой почечной недостаточности. Однако число таких пациентов оказалось невелико и составило 15% от общего числа участников AMPLIFY-EXT.

Апиксабан у пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом

Злокачественное новообразование (ЗНО) считается одним из самых значимых факторов риска эпизода ВТЭО, поскольку для ЗНО характерно состояние гиперкоагуляции, являющееся, наряду со стазом крови и дисфункцией эндотелия, одним из главных звеньев патогенеза венозного тромбоза. Однако при ЗНО повышается риск не только тромбоза, но и кровотечения, поэтому при назначении антикоагулянтов пациентам с канцер-ассоциированным тромбозом безопасности лечения следует уделять особое внимание.

В рамках РКИ AMPLIFY выполнен субанализ [8] у пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом. В AMPLIFY участвовали 169 (3,1%) пациентов с активным ЗНО, под которым подразумевали ЗНО, диагностированное или пролеченное в течение 6 месяцев, предшествовавших включению в исследование. Еще у 365 (6,8%) больных имело место ЗНО в анамнезе, которое определяли как ЗНО, диагностированное более чем за 6 месяцев до включения в исследование, при этом на момент включения пациент не должен был получать никакого лечения по поводу ЗНО, включая хирургическое,

паллиативное, химио-, лучевую или гормональную терапию. Подавляющее большинство (n=4861; 90,1%) пациентов не имели ЗНО ни в настоящий момент, ни в анамнезе. Наиболее распространенными локализациями рака у лиц с активным ЗНО являлись предстательная железа (15,9%), молочная железа (14,8%), толстая кишка (12,5%), мочевого пузыря (8%) и легкое (8%). Приблизительно у трети пациентов имелись метастазы. В группе эноксапарина/варфарина значения МНО находились в терапевтическом диапазоне (2,0–3,0) 57,5% времени – у пациентов с активным ЗНО, 64,5% времени – у больных с ЗНО в анамнезе и 60,8% – у пациентов без ЗНО.

В подгруппе пациентов с активным ЗНО частота рецидивов ВТЭО составила 3,7% в группе апиксабана и 6,4% в группе эноксапарина/варфарина (ОР=0,56; 95% ДИ: 0,13–2,37), большого кровотечения – 2,3% в группе апиксабана и 5,0% в группе эноксапарина/варфарина (ОР=0,45; 95% ДИ: 0,08–2,46), большого или клинически значимого небольшого кровотечения – 12,6 и 22,5% соответственно (ОР=0,57; 95% ДИ: 0,29–1,12), т.е. эффективность и безопасность апиксабана оказались сопоставимы с таковыми стандартного лечения эноксапарином/варфарином.

В подгруппе пациентов с ЗНО в анамнезе частота рецидивов ВТЭО составила 1,1% в группе апиксабана и 6,3% в группе эноксапарина/варфарина, что соотносилось со снижением риска рецидива ВТЭО для апиксабана на 83% (ОР=0,17; 95% ДИ: 0,04–0,78). Частота большого кровотечения составила 0,5% в группе апиксабана и 2,8% в группе эноксапарина/варфарина (ОР=0,20; 95% ДИ: 0,02–1,65), большого или клинически значимого небольшого кровотечения – 6,0 и 15,1% соответственно, что соотносилось со снижением риска на 60% (ОР=0,40; 95% ДИ: 0,20–0,78).

Хотя число онкологических пациентов в этом субанализе было небольшим, его результаты совпадают с итогами исследования AMPLIFY в целом и демонстрируют, что у онкологических пациентов с острым эпизодом ВТЭО лечение апиксабаном столь же эффективно, как и стандартная терапия эноксапарином и варфарином,

но имеет некоторые преимущества по безопасности. Полученные результаты способствовали дальнейшему изучению апиксабана у пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами в специально спланированных РКИ. На сегодняшний день известно два таких исследования, результаты обоих были опубликованы в 2020 г.

В небольшом исследовании ADAM VTE [9] 287 пациентов с канцер-ассоциированным эпизодом ВТЭО рандомизировали в группу апиксабана (10 мг 2 раза в сутки в первые 7 дней, далее 5 мг 2 раза в сутки; $n=145$) и дальтепарина (200 МЕ/кг 1 раз в сутки подкожно в первый месяц, затем со второго месяца 150 МЕ/кг 1 раз в сутки; $n=142$). Период лечения длился 6 месяцев. Частота рецидивов ВТЭО составила 0,7% в группе апиксабана и 6,3% в группе дальтепарина (ОтнР=0,099; 95% ДИ: 0,013–0,780; $p=0,0281$). Частота больших кровотечений была 0% в группе апиксабана и 1,4% в группе дальтепарина ($p=0,138$; ОтнР не может быть рассчитано из-за отсутствия кровотечений в группе апиксабана). Частота большого или клинически значимого небольшого кровотечения составила 6% в обеих группах.

В исследование CARAVAGGIO [10] включили 1170 пациентов с канцер-ассоциированным эпизодом ВТЭО, из них 576 человек рандомизировали в группу апиксабана (10 мг 2 раза в сутки первые 7 дней, далее 5 мг 2 раза в сутки), 579 – в группу дальтепарина (200 МЕ/кг подкожно 1 раз в сутки в первый месяц, 150 МЕ/кг 1 раз в сутки со второго месяца). Длительность лечения составила 6 месяцев: медиана 178 дней в группе апиксабана и 175 дней в группе дальтепарина ($p=0,15$).

Рецидив ВТЭО возник у 32 (5,6%) пациентов в группе апиксабана и у 46 (7,9%) – в группе дальтепарина (ОР=0,63; 95% ДИ: 0,37–1,07; $p<0,001$ для гипотезы «не хуже»; $p=0,09$ для гипотезы «лучше»). Большое кровотечение произошло у 22 (3,8%) пациентов в группе апиксабана и у 23 (4,0%) в группе дальтепарина (ОР=0,82; 95% ДИ: 0,40–1,69; $p=0,60$). Большое желудочно-кишечное кровотечение случилось у 11 (1,9%) пациентов в группе апиксабана и у 10 (1,7%) в группе

дальтепарина; большое не желудочно-кишечное кровотечение у 11 (1,9%) и 13 (2,2%) больных соответственно. Клинически значимое небольшое кровотечение произошло у 52 (9,0%) пациентов в группе апиксабана и у 35 (6,0%) в группе дальтепарина (ОР=1,42; 95% ДИ: 0,88–2,30); большое или клинически значимое небольшое кровотечение произошло у 70 (12,2%) и 56 (9,7%) пациентов соответственно (ОР=1,16; 95% ДИ: 0,77–1,75). В группе дальтепарина отмечено 2 летальных исхода, связанных с кровотечением, в группе апиксабана подобных эпизодов не было. Совокупная частота рецидива ВТЭО и большого кровотечения составила 8,9% в группе апиксабана и 11,4% в группе дальтепарина (ОР=0,70; 95% ДИ: 0,45–1,07).

Таким образом, результаты исследования CARAVAGGIO свидетельствуют о том, что у пациентов с канцер-ассоциированным эпизодом ВТЭО апиксабан не уступает по эффективности подкожным инъекциям дальтепарина и при этом не повышает риск больших кровотечений. Важным преимуществом апиксабана является отсутствие повышения частоты желудочно-кишечных кровотечений.

В настоящее время известны мета-анализы [11–12], подтверждающие результаты РКИ относительно эффективности и безопасности применения ПОАК по сравнению с низкомолекулярными гепаринами у пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами. В первый мета-анализ [11] включили 4 РКИ ($n=2894$), в которых апиксабан, эдоксабан и ривароксабан сравнили с дальтепарином. Половина ($n=1446$) пациентов получали один из ПОАК, другая половина ($n=1448$) – дальтепарин. Продолжительность лечения была 6 месяцев. Частота рецидива ВТЭО составила 5,2% в группе ПОАК и 8,2% в группе дальтепарина, что соотносилось со снижением риска рецидива ВТЭО для ПОАК на 38% (ОР=0,62; 95% ДИ: 0,43–0,91). Частота большого кровотечения составила 4,3 и 3,3% соответственно (ОР=1,31; 95% ДИ: 0,83–2,08). Таким образом, в данном мета-анализе у пациентов с канцер-ассоциированным эпизодом ВТЭО эффективность ПОАК в отношении предотвращения

рецидива ВТЭО превосходила таковую дальтепарина без увеличения риска больших кровотечений.

В другой мета-анализ [12] включили 6 РКИ (HOKUSAI-VTE CANCER с эдоксабаном, SELECT-D и CASTA-DIVA с ривароксабаном, ADAM VTE и CARAVAGGIO с апиксабаном, CANVAS с разными ПОАК) с участием 3690 пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами, из которых 1850 человек были рандомизированы в группу ПОАК, 1840 – в группу дальтепарина. По сравнению с дальтепарином терапия ПОАК ассоциировалась со снижением риска рецидива ВТЭО на 33% (ОР=0,67; 95% ДИ: 0,52–0,85; $p=0,001$), с повышением риска клинически значимого небольшого кровотечения на 66% (ОР=1,66; 95% ДИ: 1,31–2,09; $p<0,001$) и с подобным риском большого кровотечения (ОР=1,17; 95% ДИ: 0,82–1,67; $p=0,39$) и смерти от всех причин (ОР=1,02; 95% ДИ: 0,89–1,16; $p=0,80$). Полученные результаты укрепляют позиции ПОАК как эффективных и безопасных антикоагулянтов у пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами. Необходимо отметить, что у пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами в рамках РКИ изучены только ингибиторы Ха фактора (апиксабан, ривароксабан и эдоксабан); специальных исследований с дабигатраном не проводили.

Еще не так давно у пациентов с канцер-ассоциированными тромбозами оптимальным считалось продление терапии низкомолекулярными гепаринами на срок до 6 месяцев [13]. С появлением результатов РКИ, специально организованных у этой категории пациентов, для лечения канцер-ассоциированных тромбозов научными сообществами разных стран было одобрено применение ПОАК. Например, в 2022 г. опубликованы практические рекомендации по лечению и профилактике ВТЭО у онкологических пациентов (включая больных COVID-19), разработанные международным сообществом ИТАС (International Initiative on Thrombosis and Cancer). В том документе ПОАК имеют тот же класс и уровень доказательств, что и низкомолекулярные гепарины. Эксперты рекомендуют

назначать апиксабан, ривароксабан или эдоксабан онкологическим пациентам для лечения ВТЭО только при клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мин, отсутствии сильных лекарственных взаимодействий или нарушений всасывания в желудочно-кишечном тракте. ПОАК необходимо применять с осторожностью при злокачественных опухолях желудочно-кишечного тракта, так как имеются данные об увеличении риска желудочно-кишечного кровотечения при применении эдоксабана и ривароксабана.

Заключение

Результаты РКИ, мета-анализов РКИ и исследований реальной клинической практики демонстрируют благоприятный профиль эффективности и безопасности апиксабана для лечения и вторичной профилактики ВТЭО, в т.ч. у пациентов с ЗНО, для которых характерен высокий риск не только тромбоза, но и кровотечения. У пациентов с ВТЭО апиксабан безопаснее стандартной терапии эноксапарином/варфаринном, т.к. на фоне его приема риск большого кровотечения ниже на 69%, а

у пациентов с активным ЗНО безопасность апиксабана не уступает таковой стандартной терапии. Важным преимуществом апиксабана является отсутствие повышения частоты желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с канцер-ассоциированным тромбозом.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835–46. Doi: 10.1016/S0140-6736(11)61904-1.
- Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(Suppl. 2):e419S–96. Doi: 10.1378/chest.11-2301.
- Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033–69, 3069a–3069k. Doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;369(9):799–808. Doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
- Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2013;368(8):699–708. Doi: 10.1056/NEJMoa1207541.
- Cohen A.T., Hamilton M., Mitchell S.A., et al. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144856. Doi: 10.1371/journal.pone.0144856.
- Dawwas G.K., Leonard C.E., Lewis J.D., Cuker A. Risk for Recurrent Venous Thromboembolism and Bleeding With Apixaban Compared With Rivaroxaban: An Analysis of Real-World Data. *Ann Intern Med*. 2022;175(1):20–8. Doi: 10.7326/M21-0717.
- 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.
- McBane R.D., Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G., et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):411–21. Doi: 10.1111/jth.14662.
- Agnelli G., Becattini C., Meyer G., et al.; Caravaggio Investigators. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1599–607. Doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
- Giustozzi M., Agnelli G., Del Toro-Cervera J., et al. Direct Oral Anticoagulants for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism Associated with Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thromb Haemost*. 2020;120(7):1128–36. Doi: 10.1055/s-0040-1712098.
- Frere C., Farge D., Schrag D., et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):69. Doi: 10.1186/s13045-022-01289-1.
- Carrier M., Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol*. 2017;10(1):15–22. Doi: 10.1080/17474086.2017.1257935.
- Farge D., Frere C., Connors J.M., et al.; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 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):e334–47. Doi: 10.1016/S1470-2045(22)00160-7.

Поступила / Received: 31.08.2023

Принята в печать / Accepted: 20.09.2023

Автор для связи: Наталья Михайловна Воробьева, д.м.н., старший науч. сотр. лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии Российского геронтологического научно-клинического центра, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; natalyavorobjeva@mail.ru

Corresponding author: Natalya M. Vorobyova, Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; natalyavorobjeva@mail.ru

ORCID:

Н.М. Воробьева (N.M. Vorobyeva), <https://orcid.org/0000-0002-6021-7864>

О.Н. Ткачева (O.N. Tkacheva), <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>

МНН: аписабан

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аписабана.

Показания к применению

- Профилактика венозной тромбоземболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава.
- Профилактика инсульта и системной тромбоземболии 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 сердечная недостаточность (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), тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к аписабану 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) (эноксапарин, 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 терапии аписабаном или если нефракционированный гепарин назначается в дозах, необходимых для поддержания проходимости 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 пюре) и незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов.

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 аписабана – 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 аписабана 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 аблацией.

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, тромбоземболии 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, тромбоземболии 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®



Служба Медицинской Информации:
MedInfo.Russia@Pfizer.com
 Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer на интернет – сайте
www.pfizermedinfo.ru



ООО «Пфайзер Инновации».
 Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
 21 этаж, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С).
 Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru