

ПРОБЛЕМА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

А.А. Румянцев¹, И.А. Покатаев¹, Т.В. Козлова², Н.А. Румянцев²

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 23

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Несмотря на большое количество известных факторов риска развития венозного тромбоза (ВТЭ) у онкологических пациентов, существующие прогностические модели не позволяют однозначно выделять тех, кому показано проведение антикоагулянтной профилактики. Кроме того, применение гепарина и варфарина с целью профилактики ВТЭ в онкологии сопровождается рядом проблем. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) являются перспективными препаратами для применения в онкологической практике, однако их применение осложняется отсутствием данных по эффективности и безопасности у таких пациентов, потенциальными лекарственными взаимодействиями и возможностью непредсказуемого изменения эффекта на фоне химиотерапии. Широкое применение НОАК с целью профилактики и лечения опухоли-ассоциированного ВТЭ до проведения исследований III фазы не рекомендуется, однако уже сейчас возможно сформировать критерии отбора пациентов, для которых изучение эффективности и безопасности НОАК является приоритетной задачей.

Ключевые слова: тромбоз, венозный тромбоз, злокачественные новообразования, онкология, новые оральные антикоагулянты.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2014;10(6):634-639

The problem of the use of new oral anticoagulants in cancer patients receiving chemotherapy

A.A. Romyantsev¹, I.A. Pokataev¹, T.V. Kozlov², N.A. Romyantsev²

¹ Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin. Kashirskoye shosse 23, Moscow, 115478 Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul. 8-2, Moscow, 119991 Russia

Despite large number of known risk factors of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients existing prediction models do not allow definite identification of cancer patients that have indications for anticoagulant prevention. Besides, heparin and warfarin use for VTE prevention in cancer is accompanied by some problems. New oral anticoagulants (NOAC) are promising drugs for use in oncology practice; however their use is complicated by the lack of data on efficacy and safety in these patients, potential drug interactions and the possibility of unpredictable changes in effect during chemotherapy. Widespread use of NOAC for the prevention and treatment of tumor-associated VTE prior to phase III trials is not recommended. However, the criteria for selection of patients for whom the study of the efficacy and safety of NOAC is a priority can now be developed.

Key words: thrombosis, venous thromboembolism, cancer, oncology, new oral anticoagulants.

Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(6):634-639

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): alexeymma@gmail.com

Введение

Венозный тромбоз (ВТЭ) – группа заболеваний, включающая в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен (ТПВ) и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) [1]. Частота возникновения клинически выявляемого ВТЭ у онкологических пациентов в 4 раза больше, чем в общей популяции, возрастая на фоне химиотерапии в 6-7 раз [2]. У 2,5-10,7% онкологических пациентов при обследовании выявляются бессимптомные тромбозы [3]. Риск смерти онкологического пациента, пе-

ренесшего ВТЭ, по сравнению с пациентами данной категории без ВТЭ, увеличивается в два раза [2].

Патогенез развития ВТЭ включает в себя увеличение выработки прокоагулянтных молекул опухолью и повышение активности тромбоцитов с одной стороны, и подавление активности фибринолитической системы – с другой. Помимо прочих биологически активных веществ, опухолевые клетки обладают способностью продуцировать тканевой фактор (ТФ), мощный физиологический активатор каскада коагуляции. Известно, что продукция ТФ дополнительно повышается на фоне проводимой химиотерапии. Помимо участия в гемостазе, ТФ играет важную роль в прогрессии и метастазировании опухоли. Укрывая опухолевые клетки от иммунной системы, кровяные сгустки разносят их по организму. В тромбированных сосудах создаются условия для адгезии опухолевых клеток и дальнейшего развития метастатического процесса [4]. Таким образом, формируется «порочный круг»: злокачественное новообразование (ЗНО) провоцирует гиперкоагуляцию и развитие ВТЭ, что, в свою очередь, способствует опу-

Сведения об авторах:

Румянцев Алексей Александрович – клинический ординатор отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Покатаев Илья Анатольевич – к.м.н., врач-онколог того же отделения

Козлова Татьяна Викторовна – д.м.н., в.н.с. лаборатории проблем тромбозов, тромбофилий и патологии гемостаза научно-исследовательского центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Румянцев Николай Александрович – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

холевой прогрессии и дальнейшему усугублению гиперкоагуляции. Выявление пациентов с высоким риском ВТЭ, проведение своевременной профилактики, а также активное лечение возникшего ВТЭ и предотвращение его рецидивов должны снизить медицинскую и социальную нагрузку данного осложнения, однако, вследствие повышенного риска кровотечений у онкологических больных неоправданное назначение антикоагулянтов едва ли приведет к ожидаемому результату [5].

Факторы риска развития ВТЭ у пациентов со ЗНО на фоне хирургического лечения известны, и около 50% этих пациентов получают профилактическую антикоагулянтную терапию. Системная химиотерапия также оказывает выраженное влияние на риск развития ВТЭ, однако влияние этого фактора зачастую недооценивается врачами – всего около 5% пациентов химиотерапевтического профиля (на которых приходится 80% всех эпизодов ВТЭ) получают антикоагулянтную профилактику [1]. Целью данной статьи является анализ доступных клинических методов оценки риска ВТЭ у пациентов, получающих химиотерапию, а также – определение эффективности и безопасности использования новых оральных антикоагулянтов как перспективного метода лекарственной профилактики и лечения ВТЭ.

Прогностические факторы и оценка риска ВТЭ

На основании данных клинических исследований можно выделить следующие основные группы факторов риска ВТЭ [6, 7]:

1) Опухоль-ассоциированные: наибольший риск ВТЭ отмечается при ЗНО поджелудочной железы, головного мозга и желудка; риск повышается при выраженной распространенности опухолевого процесса и высокой агрессивности опухоли.

2) Ятрогенные факторы: применение антиангиогенных препаратов (талидомид, леналидомид, бевацизумаб), препаратов платины (особенно цисплатина), стимуляторов эритропоэза, гемотрансфузии, переливание тромбоцитарной массы, а также использование устройств для венозного доступа.

3) Пациент-зависимые факторы: сопутствующие заболевания легких и почек, ожирение (индекс массы тела >35 кг/м²), анемия (концентрация гемоглобина <10 г/дл) варикозное расширение вен, поверхностный тромбофлебит и наличие ВТЭ в анамнезе [8].

Вышеуказанные факторы риска полезны с точки зрения предсказания риска ВТЭ. Также выявлена корреляция риска развития ВТЭ с некоторыми лабораторными показателями. В частности, риск развития ВТЭ выше при количестве тромбоцитов перед хи-

миотерапией $>350 \times 10^9$ /л, а также лейкоцитозе $>11 \times 10^9$ /л. Снижение среднего объема тромбоцитов коррелирует с их увеличенной активностью, следствием чего является повышение риска ВТЭ [9]. Риск ВТЭ также увеличивается при повышении концентрации D-димера $>1,44$ мкг/мл, растворимого Р-селектина (sP-selectin) $\geq 53,1$ мг/мл, а также фрагмента протромбина (F1+2) [10]. Следует отметить, что указанные пороговые значения для D-димера и sP-селектина пока не валидированы и нуждаются в дальнейшем изучении.

Тяжелое общее состояние пациента является одним из важных факторов риска развития ВТЭ. В США, где онкологические пациенты получают химиотерапию амбулаторно, а лечение в стационаре получают только пациенты, находящиеся в тяжелом состоянии, согласно рекомендациям Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO), тромбопрофилактика показана большинству госпитализированных пациентов со ЗНО в активной стадии (при отсутствии кровотечения и других противопоказаний).

Таким образом, существующие рекомендации ASCO и других медицинских сообществ достаточно четко регламентируют проведение профилактики ВТЭ при хирургических вмешательствах и у больных в тяжелом состоянии, находящихся в стационарах. Однако проблема назначения антикоагулянтов пациентам химиотерапевтического профиля (особенно вне стационаров) на данный момент освещается недостаточно. Вследствие того, что риск развития ВТЭ у данных пациентов варьирует в широких пределах [1], а неоправданное проведение антикоагулянтной терапии приводит к повышению риска кровотечения и дополнительным материальным расходам, рутинное проведение антикоагулянтной профилактики «амбулаторным» больным не показана. Для оценки риска ВТЭ у таких пациентов разработана специальная шкала – «Khorana VTE Score» (табл. 1) [2], модифицированная версия которой используется в клинических рекомендациях ASCO для стратификации амбулаторных пациентов по группам риска развития ВТЭ. С учетом национальных особенностей работы онкологической службы в РФ данная шкала может быть расширена и на большинство пациентов онкологических стационаров.

Преимуществом данной модели является возможность выделить пациентов низкого и умеренного риска развития ВТЭ, которым не показано проведение антикоагулянтной терапии. Недостаток данной модели – неопределенность тактики ведения пациентов из группы высокого риска, вероятность развития ВТЭ в этой группе варьирует в пределах от 7,1 до 41% [2]. Очевидно, что пациенты, находящиеся по раз-

Таблица 1. Оценка риска развития ВТЭ у онкологических больных (Khorana Score) [2]

Локализация опухоли	Баллы
Очень высокий риск: желудок, поджелудочная железа, первичные опухоли ЦНС	2
Высокий риск: легкое, лимфомы, опухоли женской половой системы, мочевого пузыря, яичка, почка	1
Количество тромбоцитов до химиотерапии $\geq 350 \times 10^9/\text{л}$	1
Количество лейкоцитов до химиотерапии $> 11 \times 10^9/\text{л}$	1
Концентрация гемоглобина $< 10 \text{ г/дл}$ или применение стимуляторов эритропоэза	1
Индекс массы тела $> 35 \text{ кг/м}^2$	1
Риск развития ВТЭ	Риск (%)
Низкий (0 баллов)	0, 8-3, 0
Умеренный (1-2 балла)	1, 8-8, 4
Высокий (≥ 3 баллов)	7, 1-41, 0

ные «границы» данного диапазона имеют совершенно различное соотношение риск/польза от проведения антикоагулянтной терапии. Для успешного проведения тромбопрофилактики в настоящий момент предпринимаются попытки по улучшению данной шкалы. Например, по итогам исследования Vienna Cancer and Thrombosis Study показана возможная прогностическая значимость повышенной концентрации D-димера и sP-селектина, на основании чего разработано дополнение к шкале Khorana, учитывающее данные параметры [10]. По данным авторов, применение модифицированной шкалы повышает чувствительность и специфичность стандартной модели. Однако для внедрения в клиническую практику необходима её валидация на независимых когортах пациентов.

При отсутствии абсолютных противопоказаний к проведению антикоагулянтной терапии [1] (табл. 2) возможность её проведения должна обсуждаться для всех пациентов из группы высокого риска на основании индивидуальной оценки соотношения риск/польза. Необходимо принимать во внимание наличие относительных противопоказаний, а также дополнительных факторов риска, например, активности опухолевого процесса, общего состояния пациента, сопутствующей патологии (особенно заболеваний вен и эпизодов ВТЭ в анамнезе).

Таблица 2. Противопоказания к проведению антикоагулянтной терапии

Абсолютные	Относительные
Недавнее внутрисерпное кровотечение	Хроническое, клинически значимое кровотечение в течение последних 48 час
Наличие очага с высоким риском кровотечения в ЦНС	Тромбоцитопения $< 50 \times 10^9/\text{л}$, выраженная тромбоцитопатия, коагулопатия
Продолжающееся кровотечение (более 2 гемотрансфузий в течение последних 24 час)	Недавнее оперативное вмешательство с высоким риском кровотечения
	Высокий риск травм головы
	Спинальная анестезия/люмбальная пункция

Антикоагулянтная терапия

Для долговременной профилактики ВТЭ наиболее часто используется варфарин, из-за низкой стоимости лечения и возможности его проведения *per os*. Недостатком такой терапии по причине отсутствия предсказуемого антикоагулянтного эффекта является необходимость контроля МНО (международное нормализованное соотношение) и поддержания его в рамках целевых значений. С выходом из «коридора» безопасности может быть связана как неэффективность терапии варфарином (при МНО $< 2,0$), так и развитие кровотечений (при МНО $> 3,0$). Именно достижение и поддержание МНО в пределах терапевтического диапазона является основным камнем преткновения для проведения терапии варфарином на фоне химиотерапии. Цитотоксические препараты оказывают значительное влияние на изоферменты цитохрома P450, нестабильность активности которых при проведении химиотерапии не позволяет поддерживать необходимые значения МНО.

Стандартом профилактики и лечения ВТЭ у онкологических больных являются низкомолекулярные гепарины (НМГ). Исследование CLOT показало двукратное превосходство в эффективности НМГ перед варфарином у онкологических пациентов, без сопутствующего повышения риска кровотечений [11]. Недостатком НМГ является необходимость парентерального введения. Значение данного недостатка существенно в связи с тем, что большую часть времени пациенты находятся в условиях амбулаторного наблюдения и вынуждены делать инъекции самостоятельно. Кроме того, на фоне гепаринотерапии возможно развитие гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) – осложнения, характеризующегося частотой развития ВТЭ до 50% со смертностью до 30%. Частота ГИТ составляет примерно 3% на фоне терапии нефракционированным гепарином, 1% – на фоне терапии НМГ [12]. Первым симптомом ГИТ является развитие тромбоцитопении, корректная интерпретация которой на фоне проводимой химиотерапии осложняется, так как тромбоцитопения является частым явлением на фоне применения цитотоксических препаратов. Своевременно не диагностированная ГИТ характеризуется крайне плохим прогнозом.

Таблица 3. Основные фармакокинетические характеристики НОАК

Параметр	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Биодоступность	7%	90%	50-60%
Начало эффекта	30 мин	30 мин	30 мин
Продолжительность эффекта	12 час	24 час	24-36 час
Связь с белками плазмы	35%	92-95%	87%
Выведение почками	80%	66%	30%
Выводится при гемодиализе	Да	Нет	Нет

Таким образом, применение существующих методов антикоагулянтной терапии сопряжено с рядом проблем, следствием чего крайне желательным является расширение доступного терапевтического арсенала.

Новые пероральные антикоагулянты

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК) разрабатывались как препараты, не уступающие по эффективности существующим антитромботическим средствам, но более удобные в использовании, обладающие предсказуемой, не требующей регулярного мониторинга антикоагулянтной активностью.

На российском фармацевтическом рынке представлено 3 препарата данной группы: дабигатрана этексилат (Прадакса), ривароксабан (Ксарелто), апиксабан (Эликвис) (табл. 3). Они же были одобрены международными медицинскими сообществами и FDA для лечения и профилактики ВТЭ. Дабигатран – прямой ингибитор тромбина, а ривароксабан и апиксабан – ингибиторы Ха фактора.

Проведенные исследования III фазы показали благоприятный профиль эффективности и безопасности НОАК в терапии ВТЭ в общей популяции пациентов [11]. Однако на сегодняшний день данные, касающиеся применения НОАК у онкологических пациентов ограничены: переносимость апиксабана у пациентов, получающих химиотерапию, изучалась в исследовании ADVOCATE [13]. Суммарно 125 пациентов рандомизированы в группы, получавшие апиксабан в дозе 5, 10 или 20 мг и группу плацебо. Исследование показало удовлетворительный профиль безопасности апиксабана вне зависимости от применяемой дозы. Эффективность апиксабана в профилактике ВТЭ у онкологических пациентов изучается в исследовании II фазы (AVERT), пациенты рандомизируются в группу 2,5 мг апиксабана или группу плацебо, планируемый срок профилактической терапии – 6 мес [14]. Результаты исследования ожидаются в 2017 г. Исследований III фазы, посвященных применению НОАК у пациентов с ЗНО не проводилось; участие таких пациентов в вышеупомянутых исследованиях III фазы было ограничено: в исследованиях, посвященных применению НОАК при фибрилляции предсердий, под критерии включения

не попадали пациенты с низкой ожидаемой продолжительностью жизни (меньше 3-х лет для дабигатрана, 2-х лет для апиксабана, одного года – для ривароксабана). Число пациентов с активными новообразованиями, включенных в исследования по профилактике ВТЭ, было крайне низким (от 2,6% до 6%), что ограничивает возможность экстраполяции данных на онкологических пациентов. Тем не менее, в 2014 г. на конгрессе Европейского Общества Медицинской Онкологии были представлены результаты анализа эффективности применения ривароксабана в подгруппе онкологических пациентов, включенных в исследования EINSTEIN DVT и PE. Всего в данных исследованиях приняли участие 655 пациентов с активным опухолевым процессом и 469 с наличием онкологического заболевания в анамнезе (неопубликованные данные). Результаты поданализа показали, что эффективность ривароксабана соответствует эффективности стандартной терапии (эноксапарин/антагонисты витамина К), но имеет более благоприятный профиль безопасности.

Дополнительным ограничением является тот факт, что в проведенных исследованиях безопасность и эффективность НОАК сравнивалась с варфарином, уступающим по эффективности НМГ. Прямого сравнения НОАК с НМГ не проводилось.

Несмотря на отсутствие доказательной базы по применению новых оральных антикоагулянтов у онкологических пациентов, данные препараты обладают доказанной эффективностью в общей популяции: препараты удобны как для пациентов (отсутствие диетических ограничений, необходимости парентерального введения), так и для врачей (не требуют рутинного лабораторного контроля); в силу этих преимуществ НОАК завоевывают все большую популярность, часто врачи-онкологи сталкиваются с пациентами, принимающими данные препараты по другим показаниям.

НОАК не кумулируют в организме и обладают относительно небольшой продолжительностью действия, но это преимущество может обернуться недостатком при терапии пациентов со сниженной приверженностью лечению – при пропуске очередной дозы препарата пациент может оказаться «незащищенным» от тромбообразования. Кроме того,

на сегодняшний день не существует стандартизированных методов, позволяющих осуществлять мониторинг антикоагулянтной активности НОАК. Поэтому не всегда ясно, обеспечивают ли стандартные дозы, применяемые в общей популяции пациентов, достаточный эффект для профилактики/лечения этих осложнений у онкологических больных. Вследствие этого беспокойство вызывает ряд аспектов их применения у онкологических пациентов.

Во-первых, многие препараты, применяемые в онкологической практике, обладают нефротоксическим действием: препараты платины (особенно цисплатин), ифосфамид, циклофосфамид, мелфалан, препараты нитрозомочевины, антиметаболиты, митомицин С, многие моноклональные антитела. К факторам риска поражения почек на фоне химиотерапии относятся возраст старше 60 лет, артериальную гипертензию, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, семейный анамнез заболеваний почек, прием НПВС, состояния, способствующие дегидратации. Не стоит забывать и про возможность развития синдрома лизиса опухоли, который также приводит к нарушению функции почек, вплоть до развития острой почечной недостаточности. Таким образом, у пациентов с исходно нормальной функцией почек возможно резкое ее ухудшение на фоне противоопухолевой терапии, что в отсутствие возможности мониторинга антикоагулянтного эффекта может представлять собой серьезную угрозу для пациента. При нарушении функции почек создаются условия для накопления препарата в организме, что может привести к жизнеугрожающим кровотечениям. Так, площадь под кривой «концентрация-время» AUC дабигатрана при клиренсе креатинина (КК) 30-50 мл/мин возрастает в 3 раза, при КК <30 мл/мин – более чем в 6 раз. Плазменная концентрация ривароксабана при выраженной почечной недостаточности увеличивается более чем на 60%, при КК <15 мл/мин препарат противопоказан. На фармакокинетические параметры аликсабана нарушение функции почек не оказывает столь значимого влияния.

Во-вторых, отсутствуют рекомендации по тактике лечения кровотечений, развившихся на фоне терапии НОАК: если действие варфарина возможно купировать переливанием свежезамороженной плазмы, введением препаратов витамина К1 или концентрата протромбина, то эффективность данных мероприятий на фоне НОАК-ассоциированных кровотечений не установлена. Антидоты для всех НОАК находятся на ранней стадии разработки. С этой точки зрения наиболее безопасным представляется применение дабигатрана – за 3-4 часа проведения гемодиализа удастся достичь нормокоагулянтного статуса пациента.

В-третьих, многие химиотерапевтические агенты являются индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома P450 и/или P-гликопротеина.

Потенциальные лекарственные взаимодействия ограничивают спектр возможного применения НОАК [11,15]. Хотя составление полного перечня взаимодействий не представляется возможным, стоит выделить некоторые закономерности: микротрубочковые ингибиторы (алкалоиды барвиника и таксаны), ингибиторы тирозинкиназ (исключая эрлотиниб, gefитиниб и сорафениб), иммуномодулирующие агенты, ингибиторы mTOR (исключая эверолимус) зачастую взаимодействуют с изоферментами цитохрома P450 и/или P-гликопротеином, в отличие от антиметаболитов, препаратов платины и моноклональных антител. Наиболее значимые лекарственные взаимодействия суммированы в табл. 4.

На основании вышеизложенного рекомендации Национальной сети по внедрению знаний в области онкологии США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) предостерегают от применения НОАК для профилактики и лечения ОВТЭ до получения результатов соответствующих клинических исследований [1]. Тем не менее, имеющиеся данные об эффективности НОАК при применении у неонкологических больных позволяют предположить, что изучение этих препаратов в онкологии является перспективным и позволит выделить группу пациентов, которые получают преимуще-

Таблица 4. Потенциальные межлекарственные взаимодействия

Препарат	Повышение концентрации	Снижение концентрации
Дабигатран	Рифампицин, амиодарон, хинидин, кларитромицин, верапамил, макролиды, фенитоин, фенобарбитал, зверобой продырявленный.	
Ривароксабан, Аликсабан	Противогрибковые препараты группы азолов (кетоназол, итраконазол, вориконазол, позаконазол, кроме флуконазола), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы ВИЧ-протеазы	Паклитаксел, тамоксифен, ингибиторы тирозинкиназ (лапатиниб, нилотиниб, сунитиниб, иматиниб, дабрафениб), доксорубицин, винбластин, дексаметазон, верапамил, циклоспорин, дилтиазем, рифампицин, хинидин, антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин, азитромицин), фенитоин, ранолазин, фенобарбитал, амиодарон, дронедазон, фелодипин, зверобой продырявленный

ства от применения НОАК. Уже сейчас можно сформировать критерии отбора пациентов, при лечении которых изучение эффективности и безопасности НОАК является приоритетной задачей:

- отсутствие клинически значимого кровотечения в течение последних 2 мес;
- отсутствие опухоли с высоким риском кровотечения;
- количество тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$; отсутствие прогнозируемого снижения количества тромбоцитов ниже этого количества вследствие химиотерапии или прогрессирования заболевания;
- нормальные показатели ПВ (протромбинового времени), АЧТВ (активированное частичное тромбoplastиновое время) и фибриногена;
- отсутствие выраженной печеночной недостаточности, сопутствующей терапии препаратами, значимо влияющими на Р-гликопротеин (все НОАК) и/или СУРЗА4 (ривароксабан, апиксабан);
- КК >50 мл/мин; отсутствие ожидаемого снижения функции почек вследствие прогрессирования заболевания или на фоне химиотерапии;
- высокий уровень приверженности пациента лечению.

Заключение

Эпизоды ВТЭ оказывают выраженное влияние на продолжительность и качество жизни онкологических пациентов, более того, имеются данные, указывающие на тесную патогенетическую связь ВТЭ

и процессов опухолевой прогрессии. Появление клинических инструментов, позволяющих выявлять пациентов с наиболее высоким риском развития ВТЭ, и своевременное проведение тромбопрофилактики этим больным представляется весьма значимым. Существующие методы нуждаются в дальнейшей доработке с целью повышения прогностической значимости. Рекомендованные международным сообществом методы профилактики ВТЭ, несмотря на достаточно высокую эффективность, обладают рядом недостатков. Применение НОАК перспективно в лечении и профилактике ВТЭ, однако, в силу отсутствия проведенных специальных клинических исследований широкое их применение в данной группе пациентов невозможно. Потенциальные преимущества и перспективы использования НОАК позволяют надеяться, что в скором времени такие исследования будут проведены. Если, с учетом индивидуальных факторов, пациент со ЗНО все же принимает один из этих препаратов, к этому следует относиться с большой осторожностью, внимательно оценивая все возможные показатели эффективности и безопасности терапии. Для внедрения новых антикоагулянтов в широкую онкологическую практику необходимо проведение клинических исследований III фазы с НМГ в качестве группы сравнения.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cancer-associated Venous Thromboembolic disease. Version 2.2014. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf. Accessed by 06.12.2014
2. Khorana AA, Kuderer N, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-7.
3. Gary T, Belaj K, Steidl K, et al. Asymptomatic deep vein thrombosis and superficial vein thrombosis in ambulatory cancer patients: impact on short-term survival. *Br J Cancer* 2012;107:1244-8.
4. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV et al. Tumor cell-associated tissue factor and circulating hemostatic factors cooperate to increase metastatic potential through natural killer cell-dependent and -independent mechanisms. *Blood* 2007;110:133-141.
5. Monreal M, Falga C, Valdes M et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006;4:1950-6.
6. Khorana AA, Connolly GC. Assessing Risk of Venous Thromboembolism in the Patient With Cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4839-47.
7. Konigsbrugge O, Pabinger I, Ay C. Risk factors for venous thromboembolism in cancer: novel findings from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thrombosis Research* 2014;133:39-43.
8. Roach REJ, Lijfering WM, van Hylckama VA et al. The risk of venous thrombosis in individuals with a history of superficial vein thrombosis and acquired venous thrombotic risk factors. *Blood* 2013;122:4264-9.
9. Riedl J, Kaider A, Reitter E-M et al. Association of mean platelet volume with risk of venous thromboembolism and mortality in patients with cancer: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Thromb Haemost* 2013;111:670-8.
10. Thaler J, Ay C, Pabinger I. Venous thromboembolism in cancer patients - risk scores and recent randomised controlled trials. *Thromb Haemost* 2012;108:1042-8.
11. Short N, Connors J. New Oral Anticoagulants and the Cancer Patient. *The Oncologist* 2014; 19:82-93.
12. Spinler SA. New Concepts in Heparin-Induced Thrombocytopenia: Diagnosis and Management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(1):17-21.
13. Levine MN, Gu C, Liebman HA, et al. A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer. *J Thromb Haemost* 2012;10(5):807-14
14. Apixaban for the Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients (AVERT). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048865>. Accessed by 06.12.2014
15. Gerotziapas GT, Mahe I, Elalamy I. New orally active anticoagulants agents for the prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:423-36.

Поступила: 31.10.2014

Принята в печать: 19.11.2014