

Петров В.И., Акинчиц А.Н., Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Герасименко А.С.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
ПРИ ОНКОАССОЦИИРОВАННЫХ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ОСЛОЖНЕНИЯХ: МЕТААНАЛИЗ

ФБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
400131, г. Волгоград

♦ **Цель.** Анализ эффективности и безопасности прямых оральных антикоагулянтов в лечении онкоассоциированных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений.

Материал и методы. Выполнен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA)».

Результаты. Для выполнения метаанализа использованы данные четырех рандомизированных контролируемых исследований. Прямые оральные антикоагулянты снижают относительный риск повторных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений по сравнению с далтепарином на 38% [OR=0,62; 95% ДИ (0,43–0,91); $p=0,01$] и статистически достоверно снижают риск тромбоза глубоких вен на 40% [OR=0,60; 95% ДИ (0,40–0,90); $p=0,01$]. В эффективности предотвращения повторных тромбозов легочной артерии сравниваемые технологии сопоставимы [OR=0,89; 95% ДИ (0,52–1,51); $p=0,66$]. Метаанализ безопасности свидетельствует о том, что прямые оральные антикоагулянты сопоставимы по безопасности в сравнении с далтепарином по частоте развития массивных кровотечений [OR=1,33; 95% ДИ (0,84–2,11); $p=0,23$] и в отношении развития желудочно-кишечных кровотечений [OR=1,91; 95% ДИ (0,96–3,82); $p=0,07$]. Прямые оральные антикоагулянты повышали частоту развития клинически значимых небольших кровотечений [OR=1,58; 95% ДИ (1,11–2,24); $p=0,01$].

Ключевые слова: метаанализ; онкоассоциированные венозные тромбозы и тромбоэмболические осложнения; прямые оральные антикоагулянты.

Для цитирования: Петров В.И., Акинчиц А.Н., Шаталова О.В., Горбатенко В.С., Герасименко А.С. Эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов при онкоассоциированных венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнениях: метаанализ. *Российский медицинский журнал*. 2020;26(6):402-411.

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-402-411>

Для корреспонденции: Шаталова Ольга Викторовна, доктор мед. наук, профессор кафедры педиатрии и неонатологии «Институт непрерывного медицинского и фармацевтического образования» ФБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, 400131, г. Волгоград, E-mail: shov_med@mail.ru

Petrov V.I., Akinchits A.N., Shatalova O.V., Gorbatenko V.S., Gerasimenko A.S.

EFFICIENCY AND SAFETY OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS IN ONCO-ASSOCIATED VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS: META-ANALYSIS

Volograd State Medical University, 400131, Volgograd, Russian Federation

♦ **The work aimed to analyze the efficiency and safety of direct oral anticoagulants in treating onco-associated venous thromboembolic complications.**

Materials and methods. A meta-analysis of randomized controlled trials was performed in accordance with the guidelines “Preferred reporting parameters for systematic reviews and meta-analyses.”

Results. Data from four randomized controlled trials were used to perform the meta-analysis. Direct oral anticoagulants reduce the relative risk of recurrent venous thromboembolic complications compared with dalteparin by 38% (relative ratio [RR]=0.62; 95% confidence interval [CI] [0.43–0.91]; $p=0.01$) and reduce statistically significantly the risk of deep vein thrombosis by 40% (RR=0.60; 95% CI [0.40–0.90]; $p=0.01$). In the effectiveness of prevention of repeated pulmonary embolism, the compared technologies are comparable (RR=0.89; 95% CI [0.52–1.51]; $p=0.66$). A safety meta-analysis suggests that direct oral anticoagulants are comparable in safety compared with dalteparin, in terms of major bleeding incidences (RR=1.33; 95% CI [0.84–2.11]; $p=0.23$) and in relation to gastrointestinal bleeding development (RR=1.91; 95% CI [0.96–3.82]; $p=0.07$). Direct oral anticoagulants increased the incidence of clinically significant minor bleeding (RR=1.58; 95% CI [1.11–2.24]; $p=0.01$).

Keywords: meta-analysis; onco-associated venous thromboembolic complications; direct oral anticoagulants.

For citation: Petrov V.I., Akinchits A.N., Shatalova O.V., Gorbatenko V.S., Gerasimenko A.S. Efficiency and safety of direct oral anticoagulants in onco-associated venous thromboembolic complications: meta-analysis. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian Journal)*. 2020;26(6):402-411. (in Russ.)

DOI: <http://doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-6-402-411>

For correspondence: Olga V. Shatalova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics and Neonatology Institute of the Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University, 400131, Volgograd, E-mail: shov_med@mail.ru

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

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Актуальность

Венозные тромбозэмболические осложнения (ВТЭО), которые включают в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются серьезной проблемой для пациентов с онкологическими заболеваниями. Онкологическое заболевание – независимый фактор риска ВТЭО, который диагностируется в несколько раз чаще (до семи, по данным разных авторов) у онкологических больных по сравнению с общей популяцией [1–3]. На злокачественные новообразования приходится 20–30% начальных случаев ВТЭО [4], а они встречаются примерно у 20% онкологических больных [5]. Возникновение ВТЭО, связанных с онкологическим процессом, является важным предиктором смерти в течение первого года после постановки диагноза [6]. Кроме того, ВТЭО – одна из основных причин смерти онкологических больных, получающих химиотерапию в амбулаторных условиях [7], а тромбоз эмболии могут отсрочить или прервать начало адъювантной химиотерапии [8].

ВТЭО являются второй ведущей причиной смерти онкологических больных, уступая только самому злокачественному новообразованию [9].

Активный онкологический процесс запускает различные механизмы, влияющие на систему гемостаза, такие как выделение клетками новообразования тканевого фактора и ракового прокоагулянта, формирование нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps, NETs), а также активирует тромбоциты, который сопровождается дисфункцией эндотелия [10].

Профилактика и лечение ВТЭО антикоагулянтами у онкологических больных осложняется тем, что риск развития геморрагических осложнений у онкологических больных в три-четыре раза выше, чем у пациентов без злокачественного процесса [11].

Более десяти лет низкомолекулярные гепарины (НМГ) были золотым стандартом лечения онкоассоциированных ВТЭО. Эти рекомендации основаны на данных пяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивали НМГ и антагонисты витамина К (АВК) [12–16]. Кроме того, метаанализ этих РКИ, сравнивающих эффективность и безопасность НМГ и АВК, показал, что НМГ снижает частоту рецидивов ВТЭ по сравнению с АВК [17], но может повышать риск больших кровотечений.

Однако основным недостатком НМГ является парентеральная форма введения, определяющая недостаточную высокую комплаентность, значительно уступающую оральным антикоагулянтам.

Регистрация прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) определила новые возможности для лечения ВТЭО у онкологических больных. Результаты III фазы РКИ продемонстрировали не меньшую эффективность ПОАК по сравнению с варфарином в предотвращении рецидива ВТЭ, а также более низкую частоту кровотечений в общей популяции [18]. Но эти метаанализы не могут быть экстраполированы на популяцию больных со злокачественным новообразованием.

В настоящее время опубликованы результаты рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности и безопасности ПОАК у онкологических больных SELECT-D [19, 20]; ADAM VTE [21] и CARAVAGGIO [22]; HOKUSAI-VTE Cancer [23], которые легли в основу данного анализа.

Цель исследования: анализ эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов при лечении онкоассоциированных ВТЭО.

Материал и методы

Методология проведения данного этапа исследования выполнена в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа (PRISMA)» [24].

Источник данных и поиск

В рамках первого этапа метаанализа был проведен систематический поиск литературы. Поиск проводился на английском языке в двух базах данных: Pubmed и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) двумя исследователями по отдельности по следующим ключевым словам: venous thromboembolism or vte or venous thrombosis and cancer or neoplasma and direct oral anticoagulants or rivaroxaban or edoxaban or apixaban. В случае разногласий в выборе публикаций, согласие достигалось при помощи консенсуса. Дата обращения 2 мая 2020 года. Списки литературы проверялись вручную, а электронные архивы клинических исследований (ClinicalTrials.gov. <http://www.clinicaltrial.gov>, accessed May 2020. World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal. <http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>, accessed May 2020) использовались для поиска дополнительных исследований по данной теме.

Систематический поиск литературы проведен в соответствии с рекомендациями PRISMA.

Отбор исследований

Исследования, включенные в метаанализ должны были удовлетворять следующим критериям: РКИ с оценкой эффективности и безопасности ПОАК у больных с онкоассоциированными ВТЭО в сравнении с терапией НМГ. Найденные исследования анализировались по следующим критериям: дизайн, число и характеристики включенных пациентов, вероятность систематических ошибок.

Основные критерии оценки

Первичная конечная точка – рецидив ВТЭО и/или геморрагические осложнения.

Конечная точка эффективности – ТГВ, ТЭЛА.

Конечная точка безопасности – массивное кровотечение. Для всех отобранных исследований определение массивных кровотечений было универсальным и соответствовало критериям, предложенным Международным обществом по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH).

Риск системной ошибки

Риск системной ошибки и качество методологии включенных в анализ исследований оценивались с помощью разработанного организацией «Кокрановское сотрудничество» инструмента оценки риска систематической ошибки на основе принципов Кокрановского руководства по систематическим обзорам медицинских вмешательств (The Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. <http://www.cochrane-handbook.org>). Общий риск системной ошибки определялся по следующим критериям: генерация случайной последовательности, сокрытие распределения, маскировка данных об используемых материалах для пациента и медицинского персонала, маскировка оценки исхода и неполные данные об исходе. Исследования, в которых риск по всем пяти критериям оставался низким, были классифицированы как исследования с низким риском системной ошибки. Исследования, в которых риск по какому-либо критерию был неясным или высоким, классифицировались как исследования с неясным или высоким риском системной ошибки.

Для синтеза количественных данных использовалось программное обеспечение RevMan (Review Manager, Cochrane Collaboration). Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью Q -теста на основе χ^2 . $P > 0,100$ в Q -тесте указывало на отсутствие существенной неоднородности исследований [25]. Если существенной неоднородности не обнаруживалось, то обобщенные относительные риски (ОР) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ) рассчитывались с помощью модели постоянных эффектов (метод Мантеля–Хэнзеля) [26]. В противном случае для вычисления обобщенных ОР использовалась

модель случайных эффектов (метод ДерСимониана и Ларда). Степень неоднородности измерялась при помощи статистического индекса I^2 . Значение I^2 меньше 25% соответствовало низкому уровню неоднородности, I^2 в диапазоне от 25 до 50% считалось показателем умеренной неоднородности, а I^2 больше 50% отражало высокую неоднородность. Достоверность обобщенных ОР определялась в соответствии с Z -тестом; при этом $p < 0,05$ считалось статистически достоверным.

Результаты и обсуждение

Для проведения метаанализа выполнен поиск по ключевым словам. Обнаружено в базе данных MEDLINE 1417 ссылок. Дополнительно в Cochrane Central Register найдено 220 ссылок. Более тщательной оценке подвергнуто 30 публикаций (рис. 1).

В соответствии с критериями включения для выполнения метаанализа включено четыре РКИ, в которых оценивали эффективность и безопасность ПОАК по сравнению с золотым стандартом – далтепарином, назначаемым по традиционной схеме для профилактики и лечения онкоассоциированных ВТЭО.

Все исследования многоцентровые рандомизированные с открытым дизайном:

- ◆ SELECT-D;
- ◆ HOKUSAI-VTE Cancer;
- ◆ ADAM VTE;
- ◆ CARAVAGGIO.

SELECT-D – многоцентровое рандомизированное открытое исследование, управляемое по событиям. В этом исследовании сравнивали ривароксабан (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед., затем 20 мг в день в общей сложности 6 мес.) с далтепарином (200 МЕ/кг в день в течение



Рис. 1. Блок-схема PRISMA для данного исследования.

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ПОАК – прямые оральные антикоагулянты.

1 мес., затем 150 МЕ/кг в день в течение 5 мес.) у 406 пациентов с активным раком и ТЭЛА (симптоматической или случайной) или проксимальным ТГВ. Первичным исходом был рецидив ВТЭО. Ривароксабан имел более низкую частоту рецидивов ВТЭ, чем далтепарин (4% против 11%, ОР 0,43, 95% ДИ 0,19–0,99). Частота больших кровотечений существенно не различалась (4% против 6%, ОР 1,83, 95% ДИ 0,68–4,96). Однако частота небольших клинически значимых кровотечений была значительно выше в группе ривароксабана (13% против 4%, ОР 3,74, 95% ДИ 1,63–8,69). Общая выживаемость между двумя группами была одинаковой.

В продленную фазу исследования SELECT-D было включено 127 больных, у которых был ТГВ с исходом в венозную обструкцию или ТЭЛА (92 участника), рандомизированных на две группы. Через 6 мес. наблюдения, рецидив ВТЭО был зарегистрирован у 2 (4%) пациентов в группе ривароксабана, у 6 (14%) больных в группе плацебо, при этом ни у одного из участников в группе без лечения.

HOKUSAI-VTE Cancer – многоцентровое рандомизированное открытое исследование со слепой оценкой.

В этом исследовании рандомизировано 1050 онкологических больных раком с проксимальным ТГВ и ТЭЛА, которым назначен на 5 дней НМГ с последующим переходом на пероральный антикоагулянт эдоксабан (60 мг 1 раз в день) или подкожное введение далтепарина (200 МЕ/кг 1 раз в день в течение 1 мес., затем 150 МЕ/кг 1 раз в день) в течение 6–12 мес. Оценивалась первичная конечная точка – рецидивирующая ВТЭО или обширное кровотечение. Эдоксабан не уступал далтепарину (12,8% против 13,5%, $p=0,006$ для не меньшей эффективности). Рецидивы ВТЭО достоверно не различались между эдоксабаном и далтепаринотерапией (7,9% против 11,3%, $p=0,09$). Обильные кровотечения чаще возникали в группе эдоксабана по сравнению с далтепаринотерапией (6,9% против 4,0%, $p=0,04$). Клинически значимое незначительное кровотечение также было выше в группе эдоксабана (14,6%) по сравнению с группой далтепарина (11,1%). Общая выживаемость между двумя группами была одинаковой.

ADAM VTE – многоцентровое открытое, рандомизированное исследование, в котором сравнивали ПОАК и НМГ для лечения связанных с раком ВТЭО, первичным исходом которых было сильное кровотечение, с рецидивом ВТЭО и комбинацией большого кровотечения и клинически значимого небольшого в качестве вторичных исходов. В этом контролируемом исследовании фазы IV сравнивали апиксабан (10 мг 2 раза в день, затем 5 мг 2 раза в день) с далтепаринотерапией (200 МЕ/кг в день в течение 1 мес., затем 150 МЕ/кг 1 раз в день ежедневно) в течение 6 мес. у 300 пациентов с онкоассоциированными венозными тромбозами. Назначение апиксабана было связано со значительно меньшим количеством рецидивов ВТЭО по сравнению с далтепаринотерапией (3,4% против 14,1%, ОР 0,26, 95% ДИ 0,09–0,80, $p=0,02$). Обширные кровотечения существенно не различались между группами апиксабана и далтепарина (0,0% про-

тив 2,1%, $p=0,01$), равно как и частота комбинированного большого кровотечения и клинически значимого небольшого (6,2% против 6,3%, ОР 0,91, 95% ДИ 0,41–1,94, $p=0,88$). Общая выживаемость между двумя группами была одинаковой.

CARAVAGGIO – многоцентровое рандомизированное открытое исследование. Рандомизировано 1170 пациентов с активным раком и с анамнестическим указанием на заболевание, которое сопровождалось ТГВ или ТЭЛА. Цель исследования – доказать не меньшую эффективность стандартной дозы апиксабана по сравнению с далтепаринотерапией в рамках 6-месячного курса лечения онкоассоциированного тромбоза.

Оценивали первичную конечную точку эффективности, которая включала ТГВ нижних конечностей или легочную эмболию, а также симптоматический ТГВ верхних конечностей. Статистически значимых различий выявлено не было (ОР 0,63; 95% ДИ 0,37–1,07; $p<0,001$ для не меньшей эффективности; $p=0,09$ для большей эффективности). В отношении риска развития рецидива ВТЭО, апиксабан сопоставим с далтепаринотерапией. Статистически значимых различий по большим и клинически значимым небольшим кровотечениям (ОР 0,82; 95% ДИ 0,40–1,69; $p=0,60$ и ОР 1,42; 95% ДИ 0,88–2,30) не обнаружено.

Включенные в метаанализ РКИ представлены в табл. 1.

Методологическое качество РКИ может значительно смещать оценки показателей эффективности и безопасности, а также существенно влиять на достоверность полученных результатов. Выполнение метаанализа сопряжено с анализом риска возникновения систематической ошибки. Анализ подверглись следующие компоненты дизайна включенных РКИ:

- 1) методы рандомизации;
- 2) сокрытие результатов рандомизации;
- 3) «ослепление» пациентов, медперсонала, исследователей оценивающих исходы;
- 4) восполнение недостающих данных;
- 5) представление результатов;
- 6) общая оценка без учета конфликта интересов.

Во всех включенных исследованиях подробно описана процедура рандомизации. Результаты оценки методологического качества представлены в табл. 2.

При выполнении метаанализа оценены следующие конечные точки эффективности: действенность ПОАК в лечении ВТЭО, ТГВ и ТЭЛА.

Было показано, что ПОАК снижают относительный риск повторных ВТЭО по сравнению с далтепаринотерапией на 38% [ОР=0,62; 95% ДИ (0,43–0,91); $p=0,01$] (рис. 2). Аналогичные результаты получены при оценке частоты повторных тромбозов. ПОАК статистически достоверно превосходят далтепарин и снижают риск ТГВ на 40% [ОР=0,60; 95% ДИ (0,40–0,90); $p=0,01$] (рис. 3). Однако в эффективности предотвращения повторных ТЭЛА, сравниваемые технологии сопоставимы [ОР=0,89; 95% ДИ (0,52–1,51); $p=0,66$] (рис. 4).

В качестве конечных точек безопасности рассматривались массивные кровотечения, желудочно-кишечные

Рандомизированные контролируемые исследования, включенные в исследование

РКИ	Select-D	HOKUSAI-VTE Cancer	ADAM VTE	CARAVAGGIO
Дизайн	Многоцентровое РКИ, открытое	Многоцентровое РКИ, открытое	Многоцентровое РКИ, открытое	Многоцентровое РКИ, открытое
Препарат	Ривароксабан	Эдоксабан	Апиксабан	Апиксабан
Доза препарата	15 мг 2 раза в сут. 21 день затем 20 мг 1 раз в сут.	5 дней НМГ, затем 60 мг 1 раз в сут.	10 мг 2 раза в сут. 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сут.	10 мг 2 раза в сут. 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сут.
Контроль	Далтепарин 200 МЕ/кг в течение 30 дней, затем 150 МЕ/кг (суточная доза не более 18 000 МЕ; допустимо снижение дозы или временное прекращение введения при падении количества тромбоцитов)			
Критерии включения	Активный рак, симптоматичный или инцидентный ТГВ и ТЭЛА	Активный рак, симптоматичный или инцидентный ТГВ и ТЭЛА	Активный рак и любое ВТЭО (ТГВ верхних и нижних конечностей, церебральных вен, ТЭЛА)	Активный рак или анамнестический рак, симптоматичный или инцидентный ТГВ и ТЭЛА
Длительность наблюдения	6 мес.	6–12 мес.	6 мес.	6 мес.
Активный рак	Нет данных	98,3% эдоксабан vs 97,5% далтепарин	Нет данных	97% апиксабан vs 97,6% далтепарин
Первичная конечная точка	Рецидив ВТЭО	Комбинация рецидива ВТЭО и большого кровотечения	Большое кровотечение	Рецидив ВТЭО
Конечные точки эффективности	ТГВ, ТЭЛА, венозный тромбоз другой локализации (в том числе спланхничный)	ТГВ, ТЭЛА, любая смерть при невозможности исключить ВТЭО	ТГВ, ТЭЛА, фатальная ТЭЛА, артериальное тромботическое событие	ТГВ нижних или верхних конечностей, ТЭЛА
Конечные точки безопасности	Большое кровотечение, небольшое клинически значимое кровотечение, летальный исход	Большое кровотечение, небольшое клинически значимое кровотечение, летальный исход	Большое кровотечение, небольшое клинически значимое кровотечение, малое кровотечение, летальный исход	Большое кровотечение, ЖКК, небольшое клинически значимое кровотечение, летальный исход
Метастазирование	58% ривароксабан vs 58% далтепарин	52,5% эдоксабан vs 53,4% далтепарин	65% апиксабан vs 66% далтепарин	67,5 апиксабан vs 68,5% далтепарин
Онкопроцесс ЖКТ	34% ривароксабан vs 35% далтепарин	22,2% эдоксабан vs 19,1% далтепарин	Нет данных	25% апиксабан vs 24,9% далтепарин

Примечание: ВТЭО – венозные тромбозэмболические осложнения; ЖКК – желудочно-кишечные кровотечения; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; НМГ – низкомолекулярные гепарины; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз эмболия легочной артерии.

Оценка методологического качества включенных исследований

Параметр	Select-D	HOKUSAI-VTE Cancer	ADAM VTE	CARAVAGGIO
Метод рандомизации	0	0		0
Скрытие рандомизации	0	0	0	0
Ослепление пациентов и медицинского персонала	2	2	2	2
Ослепление лиц, оценивающих эффект вмешательства	0	0	0	0
Пропусканных в исхода	0	0	0	0
Представление результатов исследования	0	0	0	0
Общая оценка без учета конфликта интересов		C	C	C
Конфликт интересов	2	2	2	2
Общая оценка	C	C	C	C

Примечание: 0 — риск возникновения систематической ошибки низкий; 2 — риск возникновения систематической ошибки высокий; C — высокий общий риск систематических ошибок.

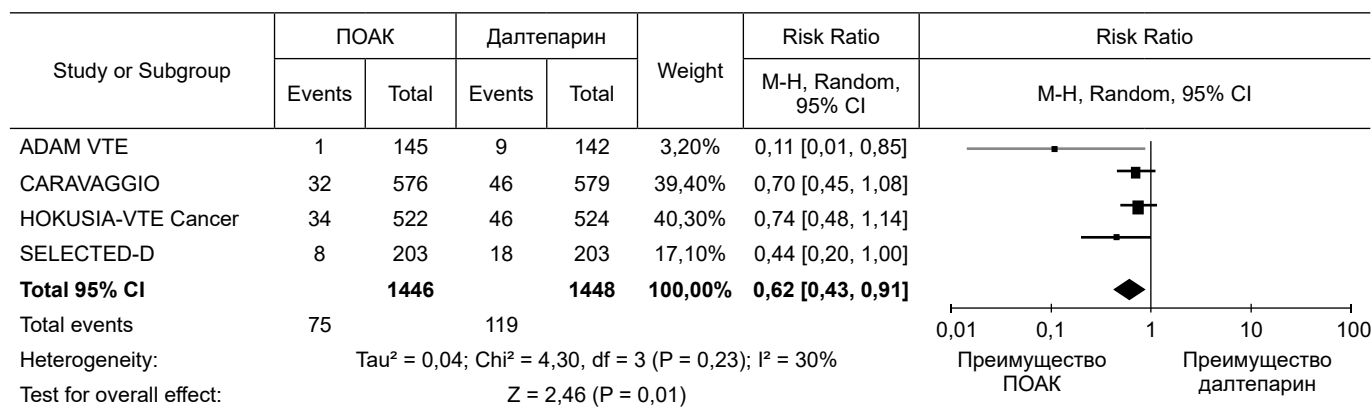


Рис. 2. Частота развития венозных тромбозных осложнений.
Здесь и на рис. 3–11: ПОАК – прямые оральные антикоагулянты

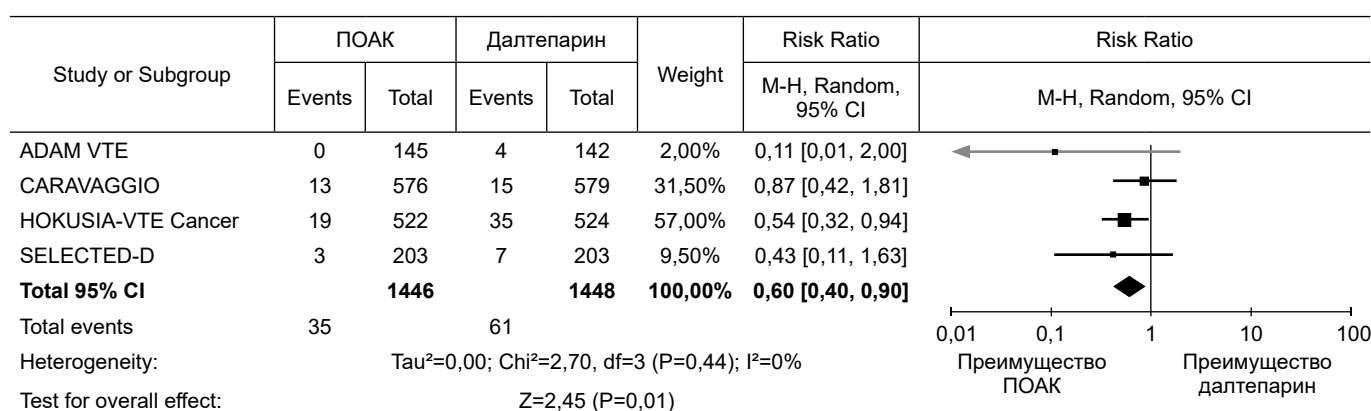


Рис. 3. Частота развития тромбоза глубоких вен.

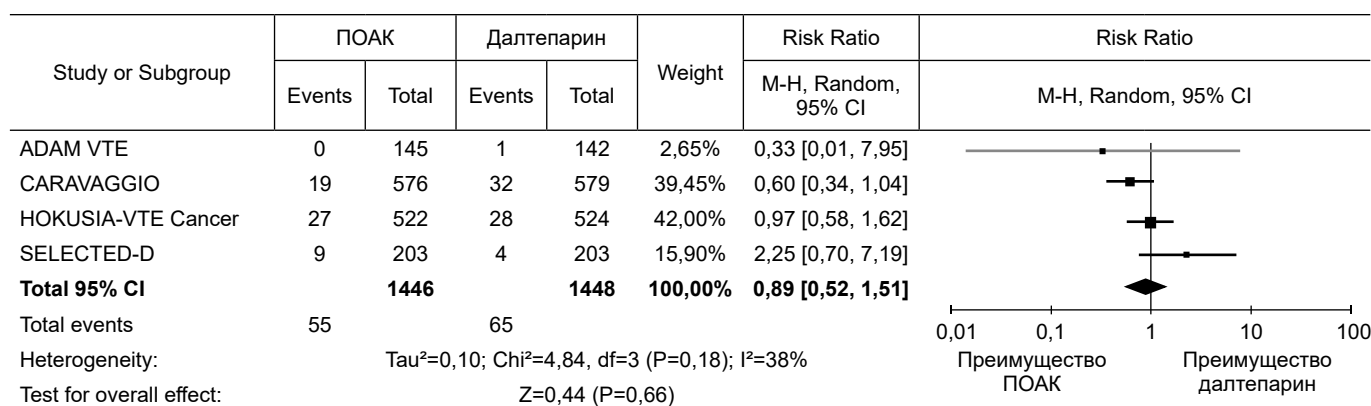


Рис. 4. Частота развития фатальной или нефатальной ТЭЛА.

кровотечения (ЖКК) и клинически значимые небольшие кровотечения. ПОАК оказались сопоставимы по безопасности в сравнении с далтепарином по частоте развития массивных кровотечений [OR=1,33; 95% ДИ (0,84–2,11); $p=0,23$] (рис. 5). Далтепарин был сопоставим по безопасности с ПОАК в отношении развития ЖКК [OR=1,91; 95% ДИ (0,96–3,82); $p=0,07$] (рис. 6). В то же время ПОАК повышали частоту развития клинически значимых небольших кровотечений [OR=1,58; 95% ДИ (1,11–2,24); $p=0,01$] (рис. 7).

Традиционно в рамках анализа чувствительности цензируются результаты исследований, имеющих значимые методологические недостатки. Все РКИ, включенные в метаанализ, имели сопоставимый методологический уровень, малую выборку участников и высокий риск систематической ошибки. Поэтому в рамках данного анализа было принято решение цензировать результаты тех исследований, которые показывали существенное превосходство ПОАК, поскольку это искажало общий результат метаанализа.

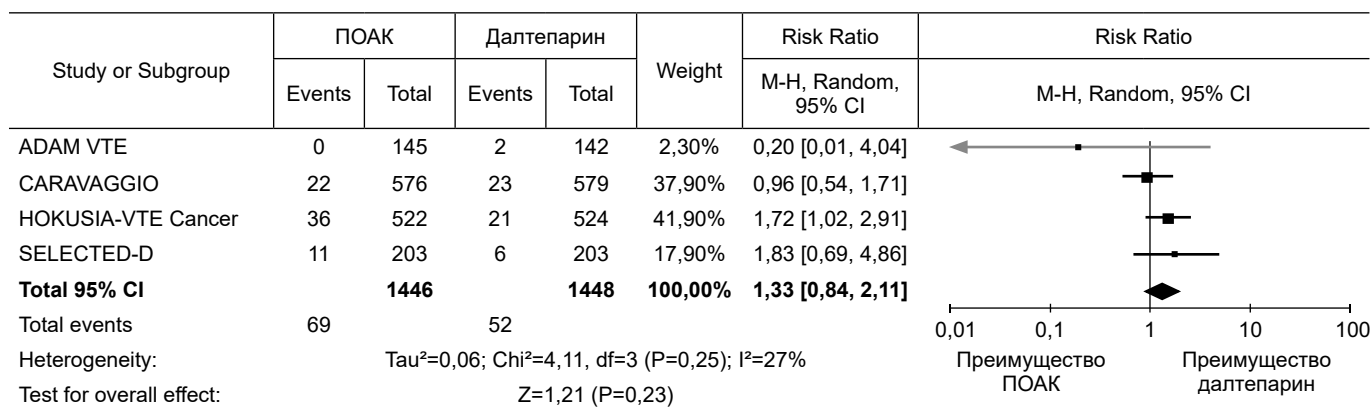


Рис. 5. Частота развития массивных кровотечений.

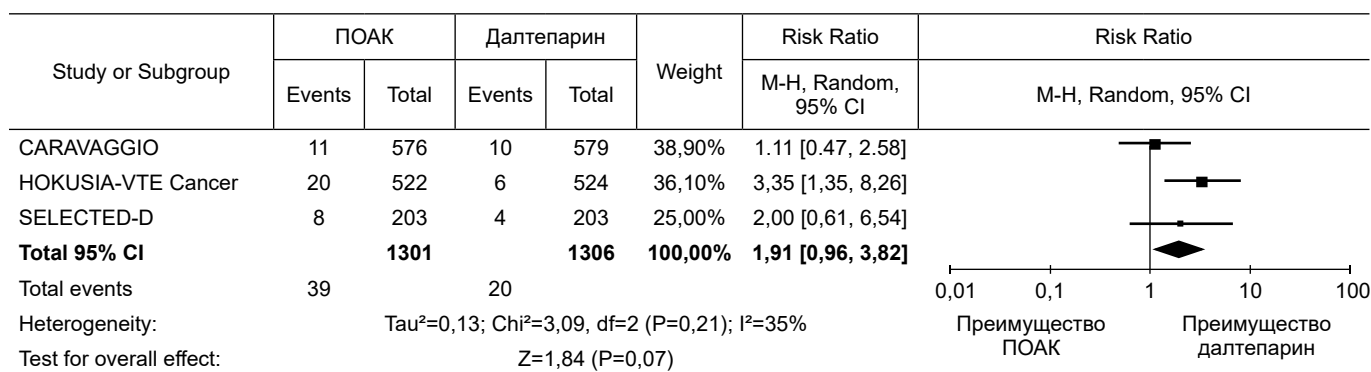


Рис. 6. Частота развития желудочно-кишечных кровотечений.

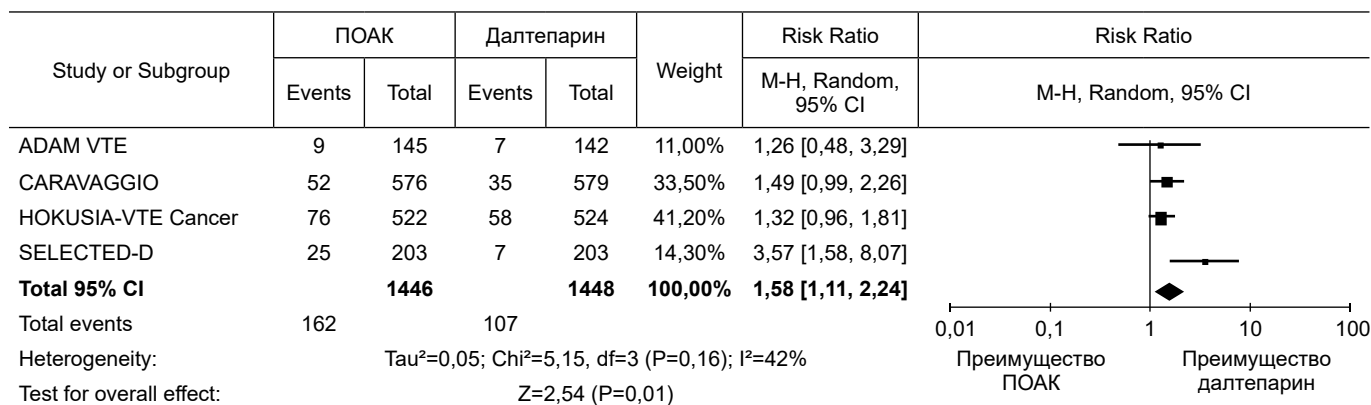


Рис. 7. Частота развития клинически значимых небольших кровотечений.

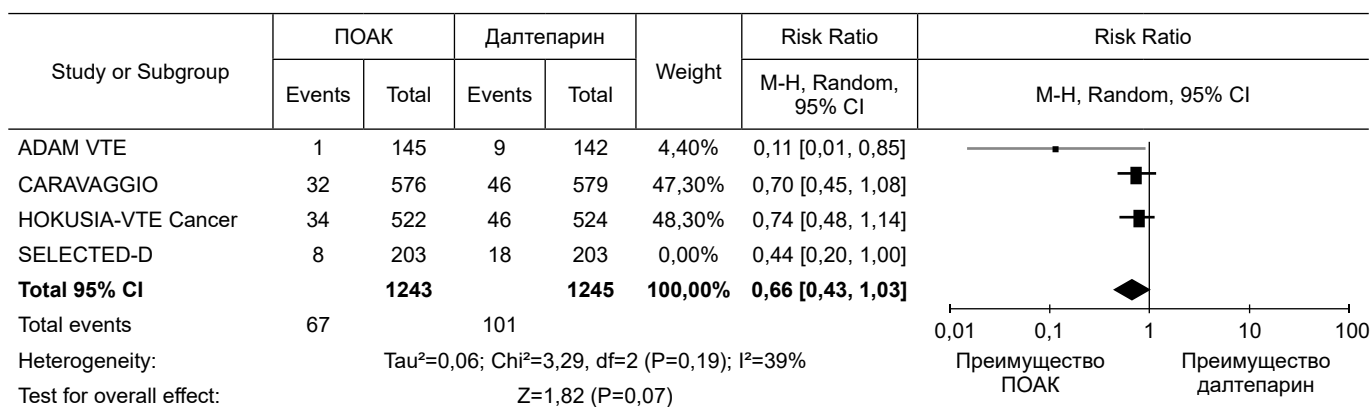


Рис. 8. Анализ чувствительности (частота повторных венозных тромбозных осложнений).

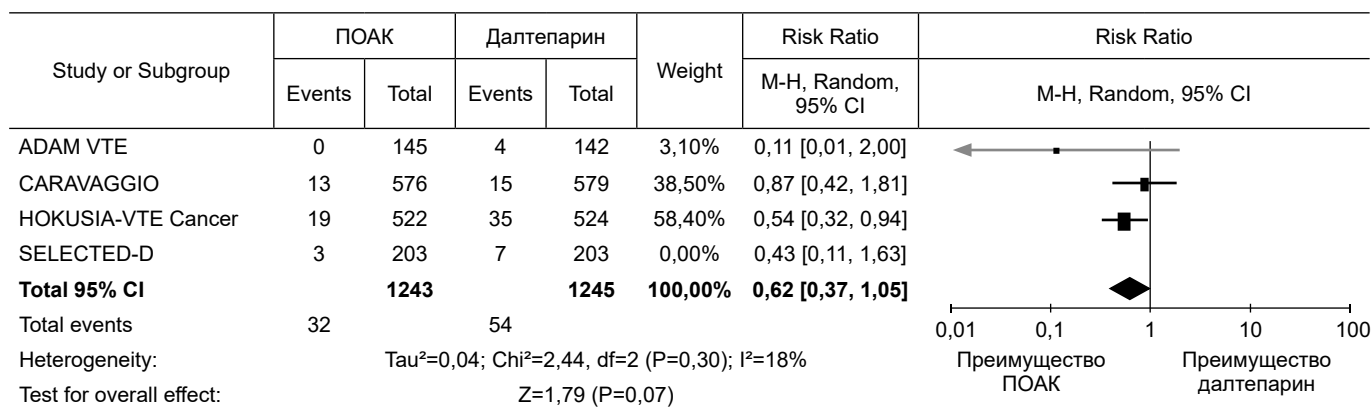


Рис. 9. Анализ чувствительности (частота повторных тромбозов глубоких вен).

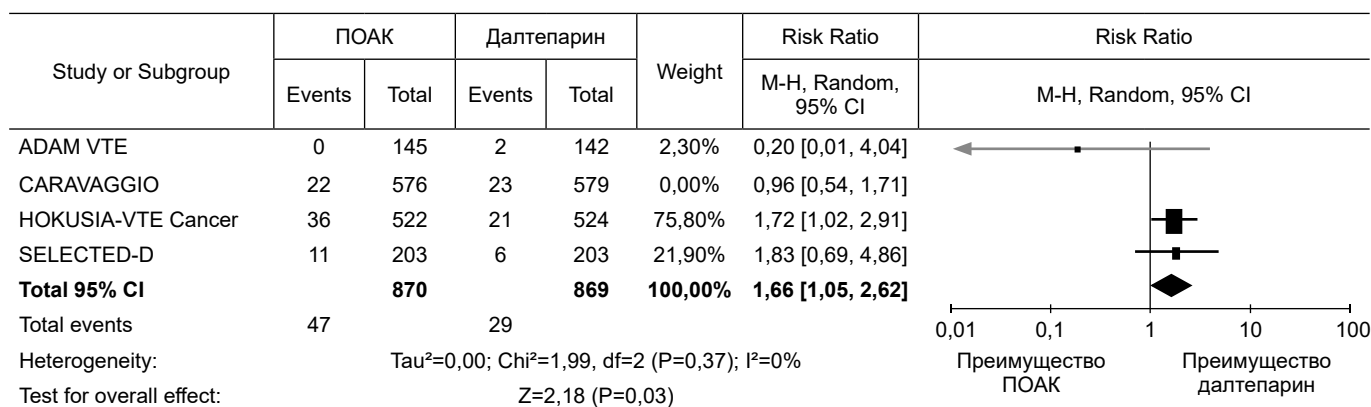


Рис. 10. Анализ чувствительности (частота массивных кровотечений).

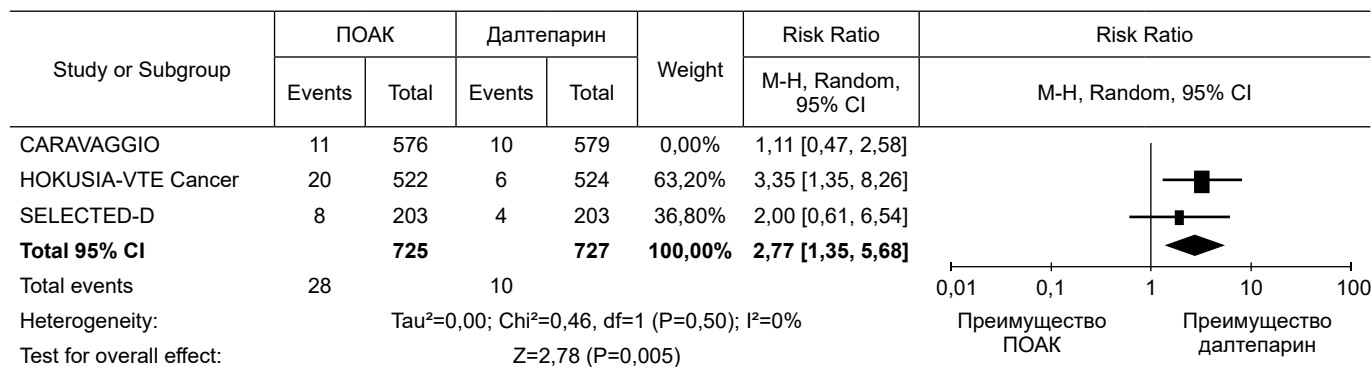


Рис. 11. Анализ чувствительности (частота развития желудочно-кишечных кровотечений).

В ходе анализа чувствительности действенности были цензурированы результаты исследования SELECT-D. Тем не менее ПОАК показывали преимущество над далтепарином по частоте повторных ВТЭО [ОР=0,66; 95% ДИ (0,43–1,03); $p=0,07$], но без статистической значимости (рис. 8). Сопоставимые результаты были получены и по частоте повторных ТГВ [ОР=0,62; 95% ДИ (0,37–1,05); $p=0,07$] (рис. 9).

При проведении анализа чувствительности при оценке безопасности были цензурированы результаты исследования CARAVAGGIO, поскольку только в этом исследовании апиксабан был сопоставим по безопасности с далтепарином. Анализ чувствительности показал, что ПОАК повышают относительный риск массивных

кровотечений [ОР=1,66; 95% ДИ (1,05–2,62); $p=0,03$] (рис. 10) и массивных кровотечений из ЖКТ [ОР=2,77; 95% ДИ (1,35–5,68); $p=0,01$] (рис. 11).

Закключение

Результаты данного исследования показали, что применение ПОАК при онкологических заболеваниях демонстрируют высокий профиль эффективности и безопасности в сравнении с золотым стандартом фармакотерапии онкоассоциированных ВТЭО – далтепарином.

ПОАК – более эффективная альтернатива НМГ, при этом ПОАК сопоставимы по безопасности с далтепарином по частоте массивных кровотечений.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Ashrani A.A., Marks R.S., Petterson T.M., Bailey K.R., Melton L.J. 3rd, Heit J.A. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study // *Blood*. 2014. Vol. 123. N 25. P. 3972–3978. doi: 10.1182/blood-2014-01-549733.
- Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism // *Br J Haematol*. 2013. Vol. 161. N 6. P. 764–777. doi: 10.1111/bjh.12314.
- Lyman G.H., Culakova E., Poniewierski M.S., Kuderer N.M. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer // *Thromb Res*. 2018. Vol. 164. P. S112–S118. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.028.
- Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis // *Blood*. 2013. Vol. 122. N 10. P. 1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- Khorana A.A., Francis C.W. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future // *Thromb Res*. 2018. Vol. 164 Suppl 1. P. S70–S76. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.036.
- Chew H.K., Wun T., Harvey D., Zhou H., White R.H. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers // *Arch Intern Med*. 2006. Vol. 166. N 4. P. 458–464. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E., Kuderer N.M., Lyman G.H. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy // *J Thromb Haemost*. 2007. Vol. 5. N 3. P. 632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
- Merkow R.P., Bilimoria K.Y., Tomlinson J.S., Paruch J.L., Fleming J.B., Talamonti M.S., et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer // *Ann Surg*. 2014. Vol. 260. N 2. P. 372–377. doi: 10.1097/SLA.0000000000000378.
- Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M., Tait R.C., Makris M. British Committee for Standards in H. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // *Br J Haematol*. 2015. Vol. 170. N 5. P. 640–648. doi: 10.1111/bjh.13556.
- Kim A.S., Khorana A.A., McCrae K.R. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis // *Transl Res*. 2020. P. S1931-5244(20)30164-X. doi: 10.1016/j.trsl.2020.06.012.
- Monreal M., Falgá C., Valdés M., Suárez C., Gabriel F., Tolosa C., et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry // *J Thromb Haemost*. 2006. Vol. 4. N 9. P. 1950–1956. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x.
- Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I., Bowden C., Kakkar A.K., Prins M., et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators // *N Engl J Med*. 2003. Vol. 349. N 2. P. 146–153. doi: 10.1056/NEJMoa025313.
- Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J., Lorcerie B., Gruel Y., Solal-Celigny P., et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study // *Arch Intern Med*. 2002. Vol. 162. N 15. P. 1729–1735. doi: 10.1001/archinte.162.15.1729.
- Deitcher S.R., Kessler C.M., Merli G., Rigas J.R., Lyons R.M., Fareed J.; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period // *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006. Vol. 12. N 4. P. 389–396. doi: 10.1177/1076029606293692.
- Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F., Mah A.F., Burke N., Dear R., et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer // *Am J Med*. 2006. Vol. 119. N 12. P. 1062–1072. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.022.
- Lee A.Y., Kamphuisen P.W., Meyer G., Bauersachs R., Janas M.S., Jarner M.F., et al. Tinzaparin vs Warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial // *JAMA*. 2015. Vol. 314. N 7. P. 677–686. doi: 10.1001/jama.2015.9243.
- Kahale L.A., Hakoum M.B., Tsolakian I.G., Matar C.F., Terrenato I., Sperati F., et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. 2018. Vol. 6. P. CD006650. doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub5.
- Петров В.И., Шаталова О.В., Горбатенко В.С. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных венозными тромбозными осложнениями: мета-анализ // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016. № 1. С. 31–39. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-31-39.
- Young A.M., Marshall A., Thirlwall J., Chapman O., Lokare A., Hill C., et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D) // *J Clin Oncol*. 2018. Vol. 36. N 20. P. 2017–2023. doi: 10.1200/jco.2018.78.8034.
- Marshall A., Levine M., Hill C., Hale D., Thirlwall J., Wilkie V., et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m) // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18. N 4. P. 905–915. doi: 10.1111/jth.14752.
- McBane R.D. 2nd, Wysokinski W.E., Le-Rademacher J.G., Zemla T., Ashrani A., Tafur A., et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial // *J Thromb Haemost*. 2020. Vol. 18. N 2. P. 411–421. doi: 10.1111/jth.14662.
- Agnelli G., Becattini C., Meyer G., Muñoz A., Huisman M.V., Connors J.M., et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer // *N Engl J Med*. 2020. Vol. 382. N 17. P. 1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
- Raskob G.E., van Es N., Verhamme P., Carrier M., Di Nisio M., Garcia D., et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism // *N Engl J Med*. 2018. Vol. 378. N 7. P. 615–624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement // *Open Med*. 2009. N 3. P. 123–130. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- Lau J., Ioannidis J.P., Schmid C.H. Quantitative synthesis in systematic reviews // *Ann Intern Med*. 1997. N 127. P. 820–826. doi: 10.7326/0003-4819-127-9-199711010-00008.
- Mantel N., Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease // *J Natl Cancer Inst*. 1959. N 22. P. 719–748. doi: 10.1093/jnci/22.4.719.

REFERENCES

- Ashrani AA, Marks RS, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd, Heit JA. Predictors of venous thromboembolism recurrence and bleeding among active cancer patients: a population-based cohort study. *Blood*. 2014;123(25):3972–3978. doi: 10.1182/blood-2014-01-549733.
- Barsam SJ, Patel R, Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *Br J Haematol*. 2013;161(6):764–777. doi: 10.1111/bjh.12314.
- Lyman GH, Culakova E, Poniewierski MS, Kuderer NM. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res*. 2018;164:S112–S118. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.028.
- Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–1723. doi: 10.1182/blood-2013-04-460121.
- Khorana AA, Francis CW. Risk prediction of cancer-associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future. *Thromb Res*. 2018;164 Suppl 1:S70–S76. doi: 10.1016/j.thromres.2018.01.036.
- Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients

- with common cancers. *Arch Intern Med.* 2006;166(4):458–464. doi: 10.1001/archinte.166.4.458.
7. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5(3):632–634. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02374.x.
 8. Merkow RP, Bilimoria KY, Tomlinson JS, Paruch JL, Fleming JB, Talamonti MS, et al. Postoperative complications reduce adjuvant chemotherapy use in resectable pancreatic cancer. *Ann Surg.* 2014;260(2):372–377. doi: 10.1097/SLA.0000000000000378.
 9. Watson HG, Keeling DM, Laffan M, Tait RC, Makris M. British Committee for Standards in H. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis. *Br J Haematol.* 2015;170(5):640–648. doi: 10.1111/bjh.13556.
 10. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res.* 2020;S1931-5244(20)30164-X. doi: 10.1016/j.trsl.2020.06.012.
 11. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost.* 2006;4(9):1950–1956. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02082.x.
 12. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. *N Engl J Med.* 2003;349(2):146–153. doi: 10.1056/NEJMoa025313.
 13. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1729–1735. doi: 10.1001/archinte.162.15.1729.
 14. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(4):389–396. doi: 10.1177/1076029606293692.
 15. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med.* 2006;119(12):1062–1072. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.022.
 16. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al. Tinzaparin vs Warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314(7):677–686. doi: 10.1001/jama.2015.9243.
 17. Kahale LA, Hakoum MB, Tzolokian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;6:CD006650. doi: 10.1002/14651858.CD006650.pub5.
 18. Petrov VI, Shatalova OV, Gorbatenko BS. Efficacy and safety of new oral anticoagulants in patients with venous thromboembolic complications: a meta-analysis. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2016;(1):31–39. (In Russ). doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-1-31-39.
 19. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, et al. Comparison of an oral factor xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2017–2023. doi: 10.1200/jco.2018.78.8034.
 20. Marshall A, Levine M, Hill C, Hale D, Thirlwall J, Wilkie V, et al. Treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 12-month outcomes of the placebo versus rivaroxaban randomization of the SELECT-D Trial (SELECT-D: 12m). *J Thromb Haemost.* 2020;18(4):905–915. doi: 10.1111/jth.14752.
 21. McBane RD, 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411–421. doi: 10.1111/jth.14662.
 22. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599–1607. doi: 10.1056/NEJMoa1915103.
 23. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2018;378(7):615–624. doi: 10.1056/NEJMoa1711948.
 24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Open Med.* 2009;(3):123–130. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
 25. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997;(127):820–826. doi: 10.7326/0003-4819-127-9-199711010-00008.
 26. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst.* 1959;(22):719–748. doi: 10.1093/jnci/22.4.719.

Поступила 05.10.20
Принята к печати 28.10.20

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Петров Владимир Иванович, д. м. н., профессор, академик РАН [Vladimir I. Petrov, MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS]; E-mail: shov_med@mail.ru

Акинчиц Александр Николаевич, д. м. н. [Aleksandr N. Akinchits, MD, PhD, DSc]; E-mail: shov_med@mail.ru

Шаталова Ольга Викторовна, д. м. н., профессор [Olga V. Shatalova, MD, PhD, DSc, Professor]; адрес: 400131, Волгоград, Россия [address: 400131, Volgograd, Russian Federation]; E-mail: shov_med@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7311-4549>

Горбатенко Владислав Сергеевич, к. м. н. (Vladislav S. Gorbatenko, MD, PhD); E-mail: shov_med@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6565-2566>

Герасименко Анастасия Сергеевна [Anastasiya S. Gerasimenko]; E-mail: shov_med@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7957-3770>