Лікування онко-асоційованих венозних тромбоемболій: місце ривароксабану. Консенсус експертів 2023

Робоча група: І.І. Кобза[1], О.О. Ковальов[2], С.М. Кожухов[3], І.А. Крячок[4], І.І. Лісний[4], А.О. Никоненко[5], О.М. Пархоменко[3], О.В. Пономарьова[6], О.О. Сергєєв[7], Ю.С. Спірін[8], В.Й. Целуйко[9], Л.М. Чернуха[10], М.В. Чехлов[11], Я.В. Шпарик[12], С.С. Юрець[13]

[1] Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
[2] Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
[3] ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України»
[4] ДНП «Національний інститут раку»
[5] Запорізький державний медичний університет
[6] КНП «Київський міський клінічний онкологічний центр»
[7] КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова»
[8] КНП «Херсонська обласна клінічна лікарня»
[9] Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
[10] ДУ «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України»
[11] Одеський національний медичний університет
[12] Львівський державний онкологічний регіональний лікувально-діагностичний центр
[13] КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова»

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) – тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) – є дуже частим ускладненням у пацієнтів із онкологічними захворюваннями. Рідше зустрічаються тромбози іншої локалізації: вен верхніх кінцівок, верхньої або нижньої порожнистої, церебральної, вісцеральної вен, порожнин серця, центрального катетера або венозного порту.

Актуальність проблеми відображають дані популяційних досліджень останніх років: ВТЕ пов'язаний із ≥2-кратним підвищенням ризику смерті у хворих на рак [2, 3]. Ризик виникнення ВТЕ при злоякісних новоутвореннях підвищений у 4-7 разів порівняно із загальною популяцією [4-7]. І хоча тромботичний ризик різниться залежно від типу раку (пацієнти з раком підшлункової залози, шлунка або легень становлять групу найвищого ризику), однак фактичний тягар онко-асоційованого тромбозу для суспільства зумовлений найбільш поширеними злоякісними новоутвореннями, такими як рак молочної та передміхурової залоз, колоректальний рак і рак легень, які значною мірою визначають загальну поширеність ВТЕ [8, 9]. З одного боку, симптомний ВТЕ виявляється у 10-20% онкологічних пацієнтів і частіше асоціюється із прогресуючим/дисемінованим перебігом онкологічного захворювання. З іншого боку, у 20% пацієнтів, у яких діагностовано ВТЕ, у подальшому виявляють активне злоякісне новоутворення [8-11].

Найчастіше тромби з'являються у синусах клапанів глибоких вен нижніх кінцівок, оскільки анатомічні особливості клапанів сприяють тромбоутворенню у цьому місці [12]. Зокрема, це зумовлено уповільненим кровотоком, зниженим напруженням зсуву та гіпоксією, що призводить до дисфункції неушкодженого ендотелію та затримки тромбоцитів і лейкоцитів у клапанних кишенях [13, 14]. Крім того, пухлини певних локалізацій можуть здавлювати вени, що спричиняє венозний застій, сприяючи таким чином тромбоутворенню. Відомо, що багато хіміотерапевтичних засобів чинять протромботичний вплив, що підтверджується суттєвим зростанням частоти виникнення тромбозу у хворих після хіміотерапії [12].

В основі виникнення тромбоемболічних подій лежать наступні молекулярні механізми [9, 12]:

- пряма активація коагуляції та тромбоцитів (фіксовані на поверхні ракових клітин молекули адгезії та циркулюючі протромботичні речовини, включаючи тканинний фактор, фактор некрозу пухлини α, інтерлейкін 1β та інші прозапальні цитокіни, аденозиндифосфат, тромбін, раковий прокоагулянт, який безпосередньо запускає процес згортання крові шляхом активації фактора X, та ін.);
- непряма відповідь організму на рак (у тому числі реакція клітин, зокрема тромбоцитів, лейкоцитів, ендотеліоцитів; відповідь на гіпоксію та реакції на речовини, що вивільняються з ракових клітин, які гинуть).

З огляду на патогенез ВТЕ, ризик цього захворювання вищий у пацієнтів з активним раковим процесом [15]. Згідно з визначенням Наукового комітету зі стандартизації гемостазу та злоякісних захворювань (SSC) Міжнародного товариства із тромбозу та гемостазу (ISTH), «активним раком» вважається:

- рак, діагностований протягом попередніх 6 міс;
- або рецидивуючий, локально поширений чи метастатичний рак;
- або рак, лікування якого проводилося протягом попередніх 6 міс;
- або гематологічний рак, який не має повної ремісії.

Ризик виникнення онко-асоційованого ВТЕ варіює залежно від таких факторів [7, 9,12]:

- індивідуальних (вік, стать, коморбідність, іммобілізація, тромбоз в анамнезі та ін.);
- пов'язаних із раком (локалізація, гістологічний тип, стадія раку, час після встановлення діагнозу);
- пов'язаних із лікуванням раку (хірургічне лікування та інтервенційні діагностичні процедури, використання системної протипухлинної терапії, встановлення центрального венозного катетера та ін.).

Ці фактори слід враховувати при вирішенні питань профілактики тромбозу [9].

Впровадження сучасних міжнародних стандартів, які можуть покращити прогноз пацієнтів, є вкрай важливим завданням для клініцистів. При цьому необхідно зважати на деякі особливості ведення пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Так, у разі виявлення у пацієнта з раком симптомів ТГВ або ТЕЛА слід одразу використовувати наявні інструменти для оцінки вірогідності ВТЕ, зокрема такі, як шкали Wells (табл. 1, 2), та візуалізаційні методи обстеження.

Діагноз ТГВ має бути підтверджений за допомогою компресійного ультразвукового дослідження (УЗД) вен нижніх кінцівок.

Підтвердження діагнозу ТЕЛА рекомендовано проводити, враховуючи індивідуальну

Таблиця 1. **Шкала Wells для оцінки клінічної вірогідності ТГВ [16]**

Клінічна характеристика	Бали
Активний рак (лікування триває в даний час протягом 6 міс або паліативне)	1
Параліч, парез або нещодавня іммобілізація нижніх кінцівок гіпсовою пов'язкою	1
Постільний режим протягом ≥3 днів або велика хірургічна операція протягом останніх 12 тиж, що вимагає загальної чи регіонарної анестезії	1
Локалізована болісність уздовж проекції розташування глибоких вен нижньої кінцівки	1
Набряк усієї кінцівки	1
Набряк гомілки принаймні на 3 см більший, ніж на безсимптомній кінцівці	1
Пастозний набряк, обмежений симптомною кінцівкою	1
Колатеральні поверхневі вени (неварикозні)	1
Раніше підтверджений ТГВ	1
Альтернативний діагноз має таку саму вірогідність, як і ТГВ	-2
Клінічна вірогідність ТГВ	
Маловірогідний діагноз ТГВ	0-1
Вірогідний діагноз ТГВ	≥2

Таблиця 2. **Шкала Wells для оцінки клінічної вірогідності ТЕЛА [17, 18]**

Клінічна характеристика	Оригінальна версія	Спрощена версія
	Бали	
Попередні випадки ТЕЛА або ТГВ	1,5	1
Частота серцевих скорочень ≥100 уд./хв	1,5	1
Хірургічне втручання або іммобілізація протягом останніх 4 тиж	1,5	1
Кровохаркання	1	1
Активна злоякісна пухлина	1	1
Клінічні ознаки ТГВ	3	1
Альтернативний діагноз менш вірогідний, ніж ТЕЛА	3	1
Клінічна вірогідність ТЕЛА		
Трирівнева шкала		
Низька вірогідність	0-1	
Середня вірогідність	2-6	
Висока вірогідність	≥7	
Дворівнева шкала		
Маловірогідний діагноз ТЕЛА	0-4	1
Вірогідний діагноз ТЕЛА	≥5	≥2

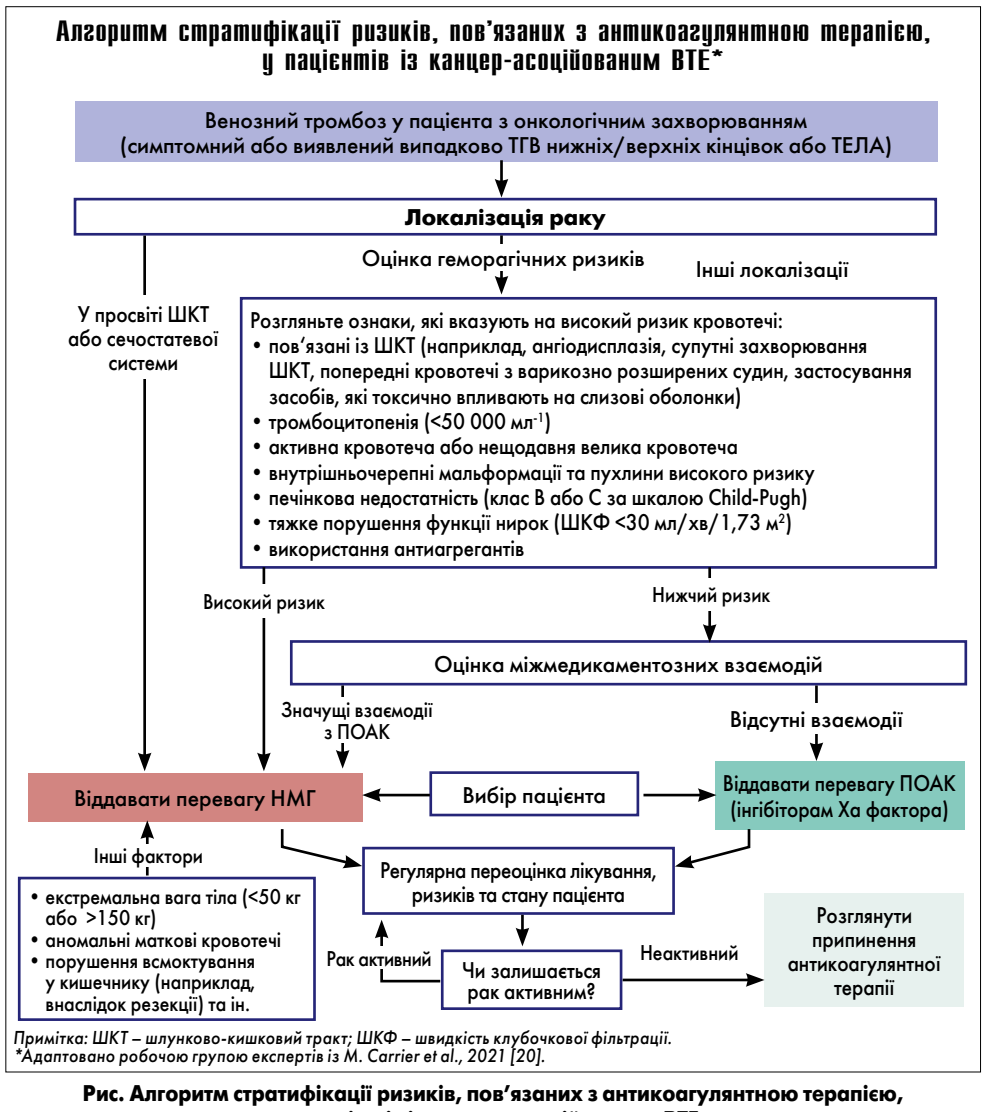

Рис. Алгоритм стратифікації ризиків, пов'язаних з антикоагулянтною терапією, у пацієнтів із канцер-асоційованим ВТЕ

Таблиця 3. **Огляд керівництв останніх років щодо антикоагулянтної терапії канцер-асоційованого ВТЕ**

Керівництво	ISTH SSC 2018[15]	ASCO 2019[45]	NCCN 2021[46]	ASH 2021[47]	ESC 2022[48]	ITAC 2022[49]	ESMO 2023[9]
Антикоагулянти вибору	ПОАК (едоксабан або **ривароксабан**) і НМГ є препаратами вибору. Вибір залежить від ризиків кровотечі (якщо ризик кровотечі високий, то слід віддати перевагу НМГ) та можливих міжмедикаментозних взаємодій	Початкове лікування (перші 5-10 днів): НМГ, НФГ, фондапаринуксу або **ривароксабану** слід віддати перевагу. Тривале лікування (≤ 6 міс): НМГ, едоксабан або **ривароксабан** (якщо неможливе тривале лікування НМГ/ПОАК – АВК можуть бути альтернативою). Продовжене лікування (>6 міс): НМГ, **ривароксабан**, або едоксабан, або АВК	ПОАК (апіксабан, едоксабан або **ривароксабан**) мають перевагу у пацієнтів без ураження шлунка та стравоходу. Є перелік різних сценаріїв для ПОАК, які включають невдачі антикоагулянтної терапії, гепарин-індуковану тромбоцитопенію	Початкове лікування (перші 5-10 днів): ПОАК (апіксабан або **ривароксабан**) або НМГ. НМГ мають перевагу перед НФГ або фондапаринуксом. Короткотривале лікування (перші 3-6 міс): ПОАК (апіксабан, едоксабан або **ривароксабан**) мають перевагу перед НМГ або АВК. Довготривале лікування (>6 міс): ПОАК або НМГ	Апіксабан, едоксабан та **ривароксабан** рекомендовані для лікування ВТЕ у пацієнтів із раком без факторів ризику кровотечі. НМГ рекомендовані у пацієнтів із раком із кількістю тромбоцитів >50×10⁶/мл	Початкове лікування (до 10 днів): НМГ, апіксабан, едоксабан або **ривароксабан** (після ≥5 днів парентеральної антикоагулянтної терапії) у пацієнтів невисокого ризику шлунково-кишкової кровотечі або кровотечі з урогенітального тракту. Тривале лікування (≤ 6 міс): НМГ або ПОАК Продовжене лікування (≥6 міс): НМГ або ПОАК	Початкове лікування (перші 5-10 днів): НМГ, НФГ, фондапаринукс, апіксабан або **ривароксабан** рекомендовані. НМГ мають перевагу перед НФГ або фондапаринуксом. Тривале лікування (щонайменше 6 міс): НМГ, апіксабан, едоксабан або **ривароксабан**. АВК можуть застосовуватися, якщо перелічене вище недоступне
Довготривала терапія	Не зазначається	Подовжене лікування >6 міс можна розглянути у певних пацієнтів з активним раком	Лікування ≥3 міс Для не канцер-асоційованого ТГВ або ТЕЛА рекомендоване лікування протягом невизначеного терміну, поки рак є активним, лікується або зберігаються фактори ризику рецидиву	Довготривала антикоагулянтна терапія рекомендована для вторинної профілактики більше, ніж короткотривала, і продовження терапії має перевагу над припиненням після закінчення визначеного терміну лікування	Продовження лікування понад 6 міс слід розглядати у певних пацієнтів з активним раком, включаючи рак із метастазами	Лікування протягом ≥6 міс, після чого рішення щодо припинення або продовження лікування слід приймати на основі оцінки індивідуальних ризиків	Продовження лікування >6 міс слід розглядати у пацієнтів з активним раком, у яких ризик рецидиву тромбозу перевищує ризик кровотечі

клінічну ситуацію: у разі виявлення ознак дисфункції правого шлуночка при ехокардіографії можлива верифікація діагнозу за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) із контрастуванням судинного русла. У зв'язку з недоступністю МСКТ або неможливістю її виконання через нестабільний стан пацієнта доцільне використання компресійного УЗД вен нижніх кінцівок. Виявлення ТГВ нижніх кінцівок під час проведення УЗД за наявності клінічної симптоматики ТЕЛА є достатньою підставою для встановлення відповідного діагнозу (ВТЕ) і початку антикоагулянтної терапії [19].

Антикоагулянтна терапія є терапією першого вибору для лікування канцер-асоційованого венозного тромбозу. Як і в пацієнтів без онкологічного захворювання, у разі підозри в онкохворого ТГВ або ТЕЛА слід розглядати початок застосування антикоагулянтної терапії, не очікуючи результатів візуалізуючих методів обстеження [21, 22].

Раніше для лікування ВТЕ у пацієнтів з онкологічними захворюваннями керівництва рекомендували як терапію першого вибору продовжене застосування низькомолекулярних гепаринів (НМГ) [23-25]. Проте на практиці використання тривалого курсу НМГ значно обмежене через вплив на якість життя (включаючи місцеві реакції), вартість терапії тощо.

Отримання позитивних доказових даних щодо використання прямих вітамін К-незалежних пероральних антикоагулянтів (ПОАК) саме у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та широке їх впровадження у практику лікування ТГВ і ТЕЛА дозволило переглянути підходи до антикоагулянтної терапії канцер-асоційованого ВТЕ. Уже 2013 року Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги Великої Британії (NICE) у Стандарті якості лікування ВТЕ у пацієнтів при активному раку рекомендував застосування ривароксабану як альтернативу НМГ [28]. У 2016 році було опубліковане перше міжнародне керівництво, яке включило ПОАК до схем лікування онко-асоційованого ВТЕ – Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report [24]. Також було переглянуте керівництво ITAC (International Initiative on Thrombosis and Cancer), яке рекомендувало, зокрема, ривароксабан [23].

Ці настанови базувалися на доказовій базі для ривароксабану: об'єднаному аналізі досліджень EINSTEIN DVT та EINSTEIN-PE, із яких не виключали пацієнтів зі злоякісними пухлинами. У дослідження було включено найбільш численну когорту пацієнтів з активною злоякісною пухлиною (n=655) з-поміж усіх досліджень ПОАК [29-32]. Ривароксабан продемонстрував ефективність у запобіганні рецидивам ВТЕ порівняно із традиційною терапією еноксапарином/антагоністом вітаміну К (АВК), при цьому асоціювався зі статистично значущим зниженням відносного ризику виникнення масивної кровотечі на 58% [32]. Це дало підстави для подальшого вивчення переваг ривароксабану в когорті пацієнтів із ВТЕ.

Сьогодні програма вивчення ривароксабану в лікуванні канцер-асоційованого тромбозу CALLISTO охоплює 12 проспективних досліджень, до яких вже включено понад 8 тис. пацієнтів [33]. Серед них на особливу увагу заслуговують результати рандомізованих контрольованих клінічних досліджень ривароксабану в лікуванні канцер-асоційованого ВТЕ. Так, у дослідженні Select-d застосування ривароксабану асоціюється з нижчим на 57% відносним ризиком рецидивів ВТЕ порівняно з терапією дальтепарином за зіставного і низького, хоча в абсолютних показниках дещо вищого, ніж при застосуванні НМГ, ризику масивної кровотечі. Продовження цього дослідження, Select-d Ext, надало додаткові дані на користь більш тривалого застосування ривароксабану. Дослідження CASTA DIVA підтвердило ефективність ривароксабану в лікуванні ВТЕ в пацієнтів з онкологічними захворюваннями із тенденцією до меншого ризику масивної кровотечі порівняно із НМГ. У дослідженнях COSIMO та CONKO-011 було продемонстровано вищу задоволеність пацієнтів, які лікувалися ривароксабаном, порівняно із НМГ.

Так, у спеціально спланованому багатонаціональному дослідженні COSIMO було доведено, що пацієнти з онко-асоційованим тромбозом віддають перевагу пероральному антикоагулянту ривароксабану перед ін'єкційним НМГ: у 73,8% випадків прийняття рішення було зумовлено саме можливістю перорального застосування лікарського засобу. Крім того, пацієнти також віддають більшу перевагу препарату, що застосовується один раз на день, порівняно з тим, який потребує прийому двічі на день [26]. На противагу потреба в ін'єкціях НМГ сприймається як обтяжлива і призводить до значно нижчої прихильності, коротшої тривалості лікування та, як наслідок, припинення антикоагулянтної терапії, що зумовлює відновлення ризику рецидиву ВТЕ [27].

На даний час проведено й опубліковано результати понад десяти спостережних досліджень (за участю від 92 до 3370 пацієнтів), у яких підтверджено сприятливий профіль ефективності та безпеки ривароксабану в терапії ВТЕ у пацієнтів із онкологічними захворюваннями у реальній клінічній практиці [34-43].

У проспективному спостережному дослідженні, проведеному у Mayo Thrombophilia Clinic, продемонстровано, що застосування ривароксабану асоціюється з нижчою загальною смертністю порівняно з еноксапарином та апіксабаном [43]. Різниця була очевидною як протягом початкового 3-місячного періоду лікування (3,7% проти 12,7%, p=0,02 та проти 10,3%, p=0,001 відповідно), так і після 6 міс терапії смертність серед пацієнтів, які отримували ривароксабан, була достовірно нижчою порівняно з еноксапарином та апіксабаном (14,7% проти 28,1%, p=0,003 та проти 26,6%, p=0,01 відповідно).

У 2023 році опубліковано результати дослідження OSCAR-US, згідно з якими у пацієнтів із ВТЕ та раком, що не пов'язаний із високим ризиком кровотечі, ривароксабан асоціюється зі зниженням відносного ризику рецидиву ВТЕ на 31 та 26% порівняно із НМГ після 3 та 6 міс лікування відповідно, а частота госпіталізації внаслідок кровотеч у життєво важливі органи була значно нижчою порівняно із НМГ у всіх часових точках [44].

Беручи до уваги накопичену доказову базу високої якості для ривароксабану, керівництва останніх років рекомендують віддавати перевагу ПОАК перед НМГ і АВК у лікуванні онко-асоційованого ВТЕ (табл. 3) [9, 15, 45-50].

У пацієнтів із раком, локалізованим у просвіті шлунково-кишкового тракту, а також раком сечостатевої системи або за високого ризику кровотечі чи медикаментозних взаємодій між ПОАК та протипухлинними препаратами (табл. 4) перевагу віддають НМГ. При виборі антикоагулянту також слід враховувати побажання пацієнта (алгоритм).

Терапія безсимптомних, випадково виявлених ТГВ або ТЕЛА в більшості пацієнтів не відрізняється від терапії симптомного ВТЕ [9].

Дотримання тривалості лікування та запобігання рецидиву ВТЕ є передумовою покращення прогнозу в онкологічних хворих. Перші 3 міс після встановлення онкологічного діагнозу та початку протипухлинної терапії – період найвищого ризику, протягом якого виникає >50% епізодів ВТЕ. Проте й надалі пацієнти з раком, які перенесли ТГВ або ТЕЛА, залишаються у групі високого ризику й потребують лікування антикоагулянтом щонайменше протягом 6 міс. Рішення щодо продовження антикоагулянтної терапії після 6 міс слід розглядати індивідуально.

Постійна антикоагулянтна терапія без дати закінчення рекомендована у пацієнтів, які перенесли ТГВ або ТЕЛА, у яких рак залишається активним, за наявності метастазів або якщо зберігаються ризики рецидиву ВТЕ [9].

Таблиця 4. **Можливість поєднання ривароксабану з хіміотерапевтичними препаратами* [50]**

	Механізм можливої взаємодії	Ривароксабан
Субстрат Р-глікопротеїну (P-gp)		Так
Субстрат CYP3A4		≈18%
Антимітотичні агенти		
Паклітаксел	Помірна індукція CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Застосовувати з обережністю або уникати
Вінбластин	Сильна індукція P-gp; конкуренція CYP3A4/P-gp	Не слід застосовувати
Доцетаксел, вінкристин	Слабка індукція CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Слід дотримуватися обережності
Вінорелбін	Конкуренція CYP3A4/P-gp	Слід дотримуватися обережності
Антиметаболіти		
Метотрексат	Конкуренція P-gp; відповідної взаємодії не передбачається	
Пеметрексед, аналоги пурину**, аналоги піримідину***	Відповідної взаємодії не передбачається	
Інгібітори топоізомерази		
Топотекан	Відповідної взаємодії не передбачається	
Іринотекан	Конкуренція CYP3A4/P-gp; відповідної взаємодії не передбачається	
Етопозид	Слабке інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Слід дотримуватися обережності

Продовження на стор. 16.

Лікування онко-асоційованих венозних тромбоемболій: місце ривароксабану. Консенсус експертів 2023

Продовження. Початок на стор. 14.

Таблиця 4. **Можливість поєднання ривароксабану з хіміотерапевтичними препаратами** (продовження)

	Механізм можливої взаємодії	Ривароксабан
Антрацикліни/Антрацендіони		
Доксорубіцин	Сильна індукція P-gp, слабке інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Не слід застосовувати
Ідарубіцин	Слабке інгібування CYP3A4; конкуренція P-gp	Слід дотримуватися обережності
Даунорубіцин	Конкуренція P-gp; відповідної взаємодії не передбачається	
Мітоксантрон	Відповідної взаємодії не передбачається	
Алкілуючі агенти		
Іфосфамід	Слабке інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4	Слід дотримуватися обережності
Циклофосфамід	Слабке інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4	Слід дотримуватися обережності
Ломустин	Слабке інгібування CYP3A4	Слід дотримуватися обережності
Бусульфан	Конкуренція CYP3A4; відповідної взаємодії не передбачається	
Бендамустин	Конкуренція P-gp; відповідної взаємодії не передбачається	
Хлорамбуцил, мелфалан, кармустин, прокарбазин, дакарбазин, темозоломід	Відповідної взаємодії не передбачається	
Препарати платини		
Цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин	Відповідної взаємодії не передбачається	
Інтеркалюючі агенти		
Блеоміцин, дактиноміцин	Відповідної взаємодії не передбачається	
Мітоміцин С	Конкуренція P-gp; відповідної взаємодії не передбачається	
Інгібітори тирозинкінази		
Іматиніб, кризотиніб	Сильне інгібування P-gp, помірне інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	
Нілотиніб, лапатиніб	Від помірного до сильного інгібування P-gp, слабке інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Слід дотримуватися обережності
Вемурафеніб	Помірна індукція CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Застосовувати з обережністю або уникати
Дазатиніб	Слабке інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Слід дотримуватися обережності
Вандетаніб, сунітиніб	Сильне інгібування P-gp; конкуренція CYP3A4	Не слід застосовувати
Ерлотиніб, гефітиніб	Конкуренція CYP3A4; відповідної взаємодії не передбачається	
Брентуксимаб	Конкуренція CYP3A4; відповідної взаємодії не передбачається	
Ритуксимаб, алемтузумаб, цетуксимаб, трастузумаб, бевацизумаб	Відповідної взаємодії не передбачається	
Гормональні препарати		
Абіратерон	Помірне інгібування CYP3A4, сильне інгібування P-gp; конкуренція CYP3A4/P-gp	Не слід застосовувати
Ензалутамід	Сильна індукція CYP3A4, сильне інгібування P-gp; конкуренція CYP3A4/P-gp	Не слід застосовувати
Бікалутамід	Помірне інгібування CYP3A4	Слід дотримуватися обережності
Тамоксифен	Сильне інгібування P-gp, слабке інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4	Слід дотримуватися обережності
Анастрозол	Слабке інгібування CYP3A4	Слід дотримуватися обережності
Флутамід	Конкуренція CYP3A4; відповідної взаємодії не передбачається	
Летрозол, фульвестрант	Конкуренція CYP3A4; відповідної взаємодії не передбачається	
Ралоксифен, лейпролід, мітотан	Відповідної взаємодії не передбачається	
Імуномодулюючі агенти		
Циклоспорин	Від сильного до помірного інгібування P-gp, помірне інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Слід дотримуватися обережності
Дексаметазон	Помірна індукція CYP3A4; конкуренція CYP3A4	Слід дотримуватися обережності
Такролімус	Від сильного до помірного інгібування P-gp, слабке інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Застосовувати з обережністю або уникати
Преднізон	Помірна індукція CYP3A4; конкуренція CYP3A4	Застосовувати з обережністю або уникати
Темсіролімус, сіролімус	Слабке інгібування CYP3A4; конкуренція CYP3A4/P-gp	Слід дотримуватися обережності
Еверолімус	Конкуренція CYP3A4; відповідної взаємодії не передбачається	

** Передбачуваний вплив поширених протипухлинних лікарських засобів на рівень ривароксабану у плазмі крові, клінічні дані або дані щодо фармакокінетики відсутні.*
*** Аналоги пурину: меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин, кладрибін, клофарабін, флударабін.*
**** Аналоги пурину: меркаптопурин, тіогуанін, пентостатин, кладрибін, клофарабін, флударабін.*

Позначення кольорами засновані на відповідних інструкціях для медичного застосування, базах даних взаємодій з іншими лікарськими засобами або думці експертів. Деякі з позначень кольорами, ймовірно, вимагатимуть змін після отримання більшої кількості даних. Для випадків, де були відсутні дані або вказівки згідно з інструкціями для медичного застосування, висновок експерта, як правило, базувався на таких принципах:

	Взаємодії з іншими лікарськими засобами не передбачається.
	Сильний індуктор CYP3A4 та/або P-gp – Протипоказано/недоцільно через зниження рівня ПОАК у плазмі крові.
	Помірний індуктор CYP3A4 або P-gp – Необхідно дотримуватися обережності, особливо у разі поліфармації або за наявності ≥2 взаємодій, позначених світло-синім, через зниження рівня ПОАК у плазмі крові.
	Сильний інгібітор CYP3A4 та/або P-gp – Протипоказано/недоцільно через підвищення рівня ПОАК у плазмі крові.
	Помірний інгібітор CYP3A4 та/або P-gp – За можливості слід уникати одночасного прийому; якщо одночасний прийом застосовується, потрібен ретельний контроль.
	Слабкий індуктор або інгібітор CYP3A4 та/або P-gp – Необхідно дотримуватися обережності, особливо у разі поліфармації або за наявності ≥2 взаємодій, позначених жовтим/факторів ризику кровотечі

Хіміотерапія зазвичай не потребує переривання антикоагулянтної терапії (за умови прийнятної переносимості та за відсутності значущої міжмедикаментозної взаємодії), проте найкращим є мультидисциплінарний підхід до вирішення проблеми сумісності антикоагулянтної і хіміотерапії, коригування або переривання будь-якої з них, періопераційного менеджменту тощо [45, 46].

Пацієнти, які перемагають рак, можуть втратити життя через ВТЕ. Цьому можна запобігти, використовуючи сучасну антикоагулянтну терапію – зручну, ефективну, зі сприятливим профілем безпеки.

Основні положення

- Згідно із сучасними міжнародними та національними керівництвами, ривароксабан має розглядатися як один із препаратів першого вибору для лікування ВТЕ у пацієнтів з онкологічним захворюванням (за винятком внутрішньопросвітних пухлин шлунково-кишкового або урогенітального тракту, за відсутності значущої міжмедикаментозної взаємодії).
- У всіх пацієнтів з онкологічним захворюванням тривалість початкового лікування ВТЕ має складати щонайменше 6 міс.
- У пацієнтів, у яких ВТЕ розвинувся на фоні активного онкологічного процесу, антикоагулянтна терапія застосовується довготривало з періодичною переоцінкою співвідношення «користь/ризик» від продовження або припинення антикоагулянтної терапії.

Література

1. Kozhukhov S.M., Dovganych N.V., Smolanka I.I. et al. Профілактика та лікування венозних тромбоемболій в у хворих з онкопатологією: клінічні рекомендації/Prevention and treatment of venous thromboembolism in cancer patients: clinical recommendations. Ukrainian Journal of Cardiology. 2020;27:1-24.
2. Kuderer N.M., Culakova E., Lyman G.H. et al. A Validated risk score for venous thromboembolism is predictive of cancer progression and mortality. Oncologist. 2016;21(7):861-7.
3. Mulder F.I., Horváth-Puhó E., van Es N. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. Blood, 137 (14) (2021), p. 1959-69.
4. Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. J Thromb Haemost 2007;5:632-634.
5. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. Medicine (Baltimore). 1999 Sep;78(5):285-91.
6. Monreal M., Falga C., Valdes M. et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboem] bolism: findings from the RIETE registry. J Thromb Haemost. 2006 Sep;4(9):1950-6.
7. Ay C., Pabinger I., Cohen A.T. et al. Cancer-associated venous thromboembolism: Burden, mechanisms, and management. Thromb Haemost 2017;117:219-230.
8. Cohen A.T., Katholing A., Rietbrock S. et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism in patients with active cancer. A population-based cohort study. Thromb Haemost. 2017;117(1):57-65.
9. Falanga A., Ay C., Nisio M.D. et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. Ann Oncol 2023; doi: 10.1016/j.annonc.2022.12.014.
10. Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. New Engl J Med. 2000 Dec 21;343(25):1846-50.
11. Barsam S.J., Patel R., Arya R. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. Br J Haematol. 2013 Jun;161(6):764-77.
12. Razak N.B.A., Jones G., Bhandari M. et al. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. Cancers (Basel). 2018 Oct; 10(10): 380.
13. Fuchs T.A., Brill A., Wagner D.D. Neutrophil Extracellular Trap (NET) Impact on Deep Vein Thrombosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012;32:1777-83.
14. Aird W.C. Vascular bed-specific thrombosis. J. Thromb. Haemost. 2007;5:283-91.
15. Khorana A.A., Noble S., Lee A.Y.Y. et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2018;16(9):1891-1894.
16. Wells P.S., Anderson D.R., Bormanis J. et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. Lancet 1997;350:1795-8.
17. Gibson N.S., Sohne M., Kruip M.J. et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008;99(1):229-34.
18. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost. 2000 Mar;83(3):416-20.

...

49. Farge D., Frere C., Connors J.M. et al. 2022 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer, including patients with COVID-19. Lancet Oncol. 2022 Jul;23(7): e334-47.
50. Steffel J., Collins R., Antz M. et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021 Oct 9;23(10):1612-76.

Повний список літератури знаходиться в редакції.

ЩЕ 1408 БАБУСИНИХ СТРАВ

ЯК ВАЖЛИВО ЦЕ ЗБЕРЕГТИ!

Ксарелто® – для пацієнтів із ТГВ і ТЕЛА
з 1-ого дня лікування
та для тривалої профілактики рецидивів[1-5]

КСАРЕЛТО®: Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 15 мг або 20 мг.
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 15 мг ривароксабану;
1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 20 мг ривароксабану.
Будь ласка, зверніть увагу! Повна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати в ТОВ «БАЙЄР». Показання: Профілактика інсульту та системної емболії у дорослих пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь та одним чи кількома факторами ризику, такими як застійна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, вік ≥ 75 років, цукровий діабет, інсульт або транзиторна ішемічна атака в анамнезі. Лікування тромбозу глибоких вен (ТГВ), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і профілактика рецидиву ТГВ та ТЕЛА у дорослих. Протипоказання: Підвищена чутливість до ривароксабану або до будь-яких допоміжних речовин лікарського засобу. Клінічно значуща активна кровотеча. Ушкодження або стани, що супроводжуються значним ризиком розвитку кровотеч, до яких належать наявні на даний час або нещодавно діагностовані виразки шлунково-кишкового тракту, злоякісні пухлини з високим ризиком кровотеч, нещодавно перенесена травма головного або спинного мозку, нещодавно перенесене оперативне втручання на головному, спинному мозку або очах, нещодавній внутрішньочерепний крововилив, варикозне розширення вен стравоходу (виявлене чи підозрюване), артеріовенозні мальформації, аневризма судин або значні за розміром внутрішньоспінальні або внутрішньочерепальні судинні аномалії. Одночасне застосування з будь-якими іншими антикоагулянтами, зокрема з нефракціонованим гепарином, низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, дальтепарин і т.п.), похідними гепарину (фондапаринукс і т.п.), пероральними антикоагулянтами (варфарин, дабігатран етексилат; апіксабан і т.п.), окрім специфічних обставин переходу на альтернативну антикоагулянтну терапію або випадки, коли нефракціонований гепарин призначається у дозах, необхідних для функціонування відкритого катетера центральних вен або артерій. Захворювання печінки, які асоціюються з коагулопатією та клінічно значущим ризиком розвитку кровотеч, у тому числі цироз печінки класу B та C (за класифікацією Чайлда – П'ю). Вік пацієнта до 18 років. Період вагітності або годування грудью. **Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому:** Безпеку застосування ривароксабану оцінювали у ході 13 ключових досліджень фази III. Загалом 69608 дорослих пацієнтів у дев'ятнадцяти дослідженнях фази II та 412 педіатричних пацієнтів у двох дослідженнях фази II та одному дослідженні фази III зазнали впливу ривароксабану. Найчастіше у пацієнтів, які отримували ривароксабан, повідомляли про такі відзначені побічні реакції як кровотечі. Найчастішими були повідомлення про носові кровотечі (4,5 %) та кровотечі шлунково-кишкового тракту (3,8 %). Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Особливості застосування/Застереження:** Упродовж періоду лікування рекомендується здійснювати клінічний нагляд, що відповідає практиці застосування антикоагулянтів. Як і при застосуванні інших антикоагулянтів, пацієнтам, які приймають Ксарелто®, слід перебувати під ретельним наглядом для виявлення ознак кровотечі. Рекомендується з обережністю застосовувати лікарський засіб при захворюваннях, що супроводжуються підвищеним ризиком розвитку кровотеч. Детальна інформація про особливості застосування/застереження міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. **Дозування.** Профілактика інсульту та системної емболії. Рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 20 мг 1 раз на добу, ця доза також є максимальною рекомендованою дозою. Лікування препаратом Ксарелто® слід проводити протягом тривалого часу за умови, що користь від профілактики інсульту та системної емболії переважає ризик розвитку кровотеч. Лікування ТГВ, ТЕЛА та профілактика рецидивів ТГВ і ТЕЛА. Протягом перших 3 тижнів для лікування гострого ТГВ і ТЕЛА рекомендується призначати по 1 таблетці Ксарелто® 15 мг двічі на добу, після чого – по 20 мг Ксарелто® 1 раз на добу для тривалого лікування і профілактики рецидиву ТГВ та ТЕЛА. **Спосіб застосування.** Для перорального застосування. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Заявник:** Байєр АГ, Кайзер-Вільгельм-Алее 1, 51373 Леверкузен, Німеччина. **Дата останнього перегляду інструкції** – 03.10.2022.

Література:
1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ксарелто®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 15 мг та 20 мг, затверджено Наказом МОЗ України № 1787 від 30.10.2022 р..
2. Kubitza D, et al. Investigation of Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions Between Rivaroxaban and Enoxaparin in Healthy Male Subjects. Clin Pharmacol Drug Devel 2013; 2: 270–277.
3. Prandoni P, Prins M.H., Cohen A.T., et al. Use of Prestudy Heparin Did Not Influence the Efficacy and Safety of Rivaroxaban in Patients Treated for Symptomatic Venous Thromboembolism in the EINSTEIN DVT and EINSTEIN PE Studies. Goldstein J, ed. Academic Emergency Medicine. 2015;22(2):142-149. doi:10.1111/acem.12585.
4. The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism, N Engl J Med 2010; 363: 2499–2510.
5. Weitz J.I. et al, Rivaroxaban or Aspirin for Extended Treatment of Venous Thromboembolism N Engl J Med 2017: doi:10.1056/NEJMoa1700518.

Інформація про лікарський засіб.
Для медичних та фармацевтичних працівників.

PP-XAR-UA-0766-1_ 30 Mar 2023

ТОВ «БАЙЄР»
04071, м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.
Тел.: (044) 220-33-00
www.bayer.ua