

Эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов у детей в реальной клинической практике

Т.Ю. Яфошкина^{1,2}, Ю.А. Шифрин¹, Д.В. Федорова¹, Д.Б. Флоринский^{1,2}, Д.А. Евстратов¹, П.А. Жарков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²ГБУЗ МО «Одинцовская областная больница»; Россия, 143003, Одинцово, бул. Любы Новоселовой, 6

Контактные данные: Татьяна Юрьевна Яфошкина yafoshkina.tatyana@gmail.com

Введение. В дополнение к стандартному подходу в последнее десятилетие были широко изучены для применения у пациентов детского возраста прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Несмотря на многообещающие результаты клинических испытаний, дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности этих препаратов у детей и подростков, по-прежнему необходимы.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность применения ПОАК у детей.

Материалы и методы. Исследование носило ретроспективный моноцентровой характер. Были проанализированы истории болезни стационарных и амбулаторных пациентов в возрасте от 0 до 17 лет, получавших терапию апиксабаном, ривароксабаном или дабигатраном. Критериями исключения были артериальный тромбоз, терапия ПОАК менее 14 дней, комбинированная антикоагулянтная терапия и невозможность последующего наблюдения. Оценивалась частота ретромбозов и кровотечений.

Результаты. За период с 2013 по 2022 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева наблюдались 67 пациентов, получавших ПОАК. Больные были разделены на 2 группы: 1-я — 6 пациентов, получавших первичную профилактическую антикоагулянтную терапию, и 2-я — 61 больной, получавшие ПОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики после перенесенного тромбоза глубоких вен. Медиана времени наблюдения составила 46 (25–365) дней в 1-й группе и 4 мес (2 нед — 36 мес) во 2-й группе. В 1-й группе не было ни одного эпизода венозной тромбоэмболии (ВТЭ), было зарегистрировано 1 (16,7 %) незначительное кровотечение; во 2-й группе — 1 (2 %) крупное и 4 (6 %) незначительных кровотечения. У 4 (6 %) пациентов во 2-й группе были рецидивы ВТЭ.

Выводы. Большинство пациентов в этом исследовании получали ривароксабан (79 %). Мы обнаружили умеренно повышенную частоту рецидивов ВТЭ, которые могли быть результатом длительного периода наблюдения, и сопоставимую частоту кровотечений, все они были связаны с терапией ривароксабаном. В дальнейшем особо интересными, на наш взгляд, являются проспективные исследования ПОАК в качестве первичной антитромботической профилактики, а также вторичной профилактики в группах наиболее высокого риска и результаты анализа их применения в реальной клинической практике.

Ключевые слова: прямые пероральные антикоагулянты у детей, терапия тромбозов, тромбозы у детей, антикоагулянты, новые пероральные антикоагулянты

Для цитирования: Яфошкина Т.Ю., Шифрин Ю.А., Федорова Д.В., Флоринский Д.Б., Евстратов Д.А., Жарков П.А. Эффективность и безопасность применения прямых пероральных антикоагулянтов у детей в реальной клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(1):33–40.

Информация об авторах

Т.Ю. Яфошкина: аспирант, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог отделения детской гематологии Одинцовской областной больницы, e-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

Ю.А. Шифрин: врач-клинический фармаколог НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: doc.shifrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

Д.В. Федорова: к.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, младший научный сотрудник отдела патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: darya.v.fedorova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

Д.Б. Флоринский: аспирант, врач-гематолог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, врач-гематолог отделения детской гематологии Одинцовской областной больницы, e-mail: mitia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

Д.А. Евстратов: врач-детский онколог отделения онкогематологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Evstratov.d.a@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: pavel.zharkov@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAR-9203-2020

Вклад авторов

Т.Ю. Яфошкина: сбор клинических данных, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, составление резюме

Ю.А. Шифрин: сбор клинических данных, обзор публикаций по теме статьи

Д.В. Федорова, Д.Б. Флоринский, Д.А. Евстратов: сбор клинических данных

П.А. Жарков: сбор клинических данных, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in children in real clinical practice

T.Yu. Yafoshkina^{1,2}, Yu.A. Shifrin¹, D.V. Fedorova¹, D.B. Florinskiy^{1,2}, D.A. Evstratov¹, P.A. Zharkov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Odintsovo Regional Hospital; 6 Lyuby Novoselovoy Blvd., Odintsovo, 143003, Russia

Introduction. As well as standard anticoagulants, direct oral anticoagulants (DOAC) have been approved for treatment of thromboembolism in children, recently. Several clinical trials provide promising data on efficacy and safety of DOAC in children and young adults. But further studies aimed at evaluating the efficacy and safety of these drugs in children and adolescents are still needed.

The aim of the study is to evaluate the safety and effectiveness of the use DOACs in children.

Materials and methods. We have retrospectively analyzed the medical records of patients (0–17 years) of from 2013 to 2022 at our tertiary care Centre and selected patients, who were treated with apixaban, rivaroxaban or dabigatran for more than 14 days. Patients with arterial thrombosis, children, who were treated with combined anticoagulant therapy and those who were unable for follow-up were excluded. We assessed the rates of bleeding and recurrent venous thromboembolism (VTE).

Results. There were 67 patients, who were treated with DOAC in our center. Patients were divided into 2 groups: those, who received prophylactic anticoagulation (group 1 – 6 patients), and patients, who received DOAC therapy after venous thromboembolism (group 2 – 61 patients). The median follow-up time was 46 (25–365) days in the group 1, and 4 months (2 weeks – 36 month) in the group 2. There were no VTE episodes and 1 minor bleeding in group 1, while 1 (2 %) major, 4 (6 %) minor bleeding episodes in group 2. There were 4 (6 %) patients with recurrent VTE in group 2.

Conclusion. The majority of patients in this study received rivaroxaban (79 %). We found a moderately increased recurrence rate of VTE, which could be the result of a long follow-up period, and a comparable rate of bleeding, all of which were associated with rivaroxaban therapy. In the future, of particular interest, in our opinion, are prospective studies of DOACs as primary antithrombotic prophylaxis, as well as secondary prophylaxis in the highest-risk groups, and the results of an analysis of their use in real clinical practice.

Key words: direct oral anticoagulants in children, thrombosis therapy, thrombosis in children, anticoagulants, new oral anticoagulants

For citation: Yafoshkina T.Yu., Shifrin Yu.A., Fedorova D.V., Florinskiy D.B., Evstratov D.A., Zharkov P.A. Efficacy and safety of direct oral anticoagulants in children in real clinical practice. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(1):33–40.

Information about the authors

T.Yu. Yafoshkina: Postgraduate Student, Hematologist of Outpatient Consultative Unit at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Pediatric Hematology at Odintsovo Regional Hospital, e-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

Yu.A. Shifrin: Clinical Pharmacologist at the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: doc.shifrin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

D.V. Fedorova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist of Outpatient Consultative Unit, Research Associate of Hemostasis Pathology Unit at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: darya.v.fedorova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

D.B. Florinskiy: Postgraduate Student, Hematologist of Outpatient Consultative Unit at Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Pediatric Hematology at Odintsovo Regional Hospital, e-mail: mittia94@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

D.A. Evstratov: Pediatric Oncologist, Department of Oncohematology at the Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Evstratov.d.a@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2801-7421>

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: pavel.zharkov@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

Authors' contributions

T.Yu. Yafoshkina: collection of clinical data, statistical analysis, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article, composing a resume

Yu. A. Shifrin: collection of clinical data, review of publications on the topic of the article

D.V. Fedorova, D.B. Florinskiy, D.A. Evstratov: collection of clinical data

P.A. Zharkov: analysis of scientific material, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Частота тромботических событий у детей относительно низка в общей популяции, но она увеличивается у госпитализированных детей [1]. Классическим подходом в лечении венозных тромбозов (ВТ) у педиатрических пациентов является терапия нефракционированным (НФГ) или низкомолекулярным (НМГ) гепарином с последующим переходом на пероральную терапию антагонистами витамина К (АВК) при необходимости [2]. В дополнение к стандартному

подходу в последнее десятилетие были широко изучены прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) для применения у пациентов детского возраста [3, 4]. Многообещающие результаты клинических исследований позволяют рассматривать ПОАК как новую терапевтическую опцию для лечения ВТ у детей. Мы предполагаем, что данные из реальной клинической практики помогут дополнить результаты рандомизированных клинических испытаний и необходимы для улучшения терапевтических подходов.

Цель исследования — оценить безопасность и эффективность применения ПОАК у детей.

Материалы и методы

Исследование носило ретроспективный моноцентровой характер. Среди обратившихся в консультативное отделение и/или получавших стационарное лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Центр) были отобраны пациенты, соответствующие следующим критериям: возраст 0–17 лет, факт назначения терапии/профилактики препаратом из группы ПОАК (апиксабан, ривароксабан и дабигатран). Критерии исключения: артериальный тромбоз, в том числе острое нарушение мозгового кровообращения; невозможность наблюдения за пациентом в динамике, отсутствие объективно подтвержденного факта или исхода тромбоза; длительность применения ПОАК менее 14 дней; совместное применение ПОАК с антиагрегантами и/или антикоагулянтами.

Для каждого пациента оценивались следующие клинические характеристики:

- возраст на момент назначения препарата;
- показания к назначению препарата (первичная/вторичная антитромботическая профилактика);
- препарат, разовая доза и режим применения;
- длительность терапии;
- в случае применения ПОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики: локализация тромбоза глубоких вен (ТГВ), клиническая картина тромбоза (симптоматический или асимптоматический).

В ходе анализа конечными точками являлись:

- случаи кровотечений во время терапии. Наличие больших клинически значимых кровотечений [5];
- в случае применения ПОАК в качестве первичной антитромботической профилактики:
 - объективно подтвержденный эпизод ТГВ на фоне проводимой профилактики;
 - в случае применения ПОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики — исход тромбоза:
 - наличие реканализации (уменьшение размеров тромба на 5 мм и более или полный лизис тромботических масс);
 - рецидив ТГВ (возникновение нового тромба в прежней или в другой локализации);
 - прогрессия размеров тромба (увеличение размеров тромба более чем на 5 мм).

При оценке исходов регистрировалось время относительно начала приема препарата и объективные характеристики исхода. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом Центра.

Результаты

За период с 2013 по 2022 г. в Центре наблюдались 67 пациентов, получавших ПОАК. Они были разделены на 2 группы: 1-я — пациенты, получавшие первичную профилактическую антикоагулянтную тера-

пию, и 2-я — больные, получавшие ПОАК в качестве вторичной антитромботической профилактики после перенесенного ТГВ.

В 1-й группе было 6 детей. Из них 4 мальчика и 2 девочки. Медиана возраста пациентов в данной группе — 13 (3–17) лет.

Показания для назначения профилактической терапии были довольно разнообразными.

Пациент С., 3 года, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), получал профилактическую антикоагулянтную терапию во время индукции ремиссии в рамках клинического исследования (апиксабан в сравнении с группой без антикоагулянтов в качестве профилактики ВТ при ОЛЛ в индукции ремиссии с применением аспарагиназы) — апиксабан, 1 мг 2 раза/сут.

Пациент Б., 15 лет, первичный иммунодефицит (ПИД), получал антикоагулянтную терапию во время рецидива болезни Крона — ривароксабан, 5 мг/сут.

Пациентка Г., 17 лет, ПИД, получала антикоагулянтную терапию во время эпизода новой коронавирусной инфекции — апиксабан, 5 мг/сут.

Пациентка П., 6 лет, получала терапию в связи с наличием тромбофилии, сочетанный дефицит естественных антикоагулянтов на фоне синдрома Жакена (вторичный дефицит протеина С и антитромбина III) — ривароксабан, 5 мг 2 раза/сут.

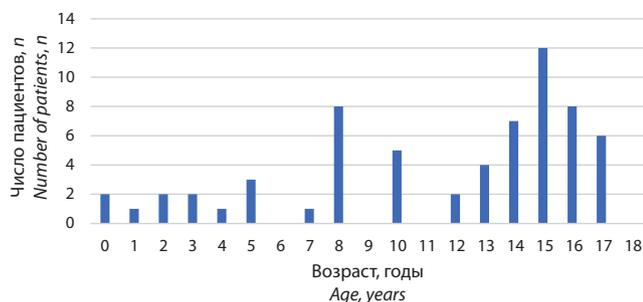
Пациент С., 11 лет, гепатобластома, получал терапию после перенесенного оперативного вмешательства (трансплантация печени) — ривароксабан, 7,5 мг/сут.

Пациент К., 17 лет, альвеолярная рабдомиосаркома, получал терапию в рамках сопроводительной терапии (исследование носило ретроспективный характер, более точных указаний на причину назначения антикоагулянтной терапии в истории болезни не обнаружено) — ривароксабан, 10 мг/сут.

Большинство пациентов в данной группе получали ривароксабан — 4 ребенка и 2 больных получали апиксабан. Медиана длительности терапии — 46 (25–365) дней.

В данной группе не зарегистрировано случаев возникновения тромбоза на фоне проводимой профилактической терапии. Также не зарегистрировано больших клинически значимых кровотечений. У пациентки П., 6 лет, которая получала ривароксабан, через 6 мес после инициации терапии отмечалось появление кожно-слизистых кровотечений (экхимозы на туловище и конечностях, повышенная кровоточивость десен). Учитывая время появления, симптомы повышенной кровоточивости могли быть связаны как с течением основного заболевания (дефицит факторов свертывания на фоне синдрома Жакена), так и с приемом антикоагулянтной терапии. Симптомы купировались после снижения дозы ривароксабана.

Во 2-й группе был 61 пациент, среди них 30 мальчиков и 31 девочка. Подростками в возрасте 13–17 лет был 61 % ($n = 37$) больных (рисунок).



Возраст пациентов на момент тромбоза

Age of the patients at the time of thrombosis

В данной группе чаще встречались ТГВ нижней конечности. Вторая по численности группа – тромбозы верхней или нижней полой вены (табл. 1).

Таблица 1. Локализация тромбов

Table 1. Localization of thrombosis

Локализация Localisation	Число пациентов и доля общего их числа после перенесенного ТГВ (n = 61) Number of patients and proportion of their total number after DVT (n = 61)
Нижняя конечность* Lower extremity*	27 (44 %)
Из них ЦВК-ассоциированные Among them CVC-associated	3 (5 %)
Верхняя конечность* Upper extremity*	7 (11 %)
Из них ЦВК-ассоциированные Among them CVC-associated	2 (3 %)
Тромбоэмболия легочной артерии* Pulmonary embolism*	3 (5 %)
Полые вены (верхняя и нижняя), а также вены внутренних органов* Caval veins and veins of abdomen*	17 (28 %)
Из них ЦВК-ассоциированные Among them CVC-associated	14 (23 %)
Внутрисердечный* Intracardiac*	6 (10 %)
Из них ЦВК-ассоциированные Among them CVC-associated	6 (10 %)
Синусы головного мозга* Sinuses of the brain*	7 (11 %)

Примечание.* – пациенты в данной группе могут иметь сочетанный ВТ; ЦВК – центральный венозный катетер.

Note.* – patients in this group may have combined venous thrombosis; CVC – central venous catheter.

Большинство пациентов из 2-й группы перенесли симптоматический тромбоз – 41 (67 %) человек, 15 (25 %) – асимптоматический.

В данной группе 2 (3 %) больных получали апиксабан, 5 (8 %) – дабигатран, 49 (80 %) – ривароксабан и 5 (8 %) пациентов в ходе терапии получали как дабигатран, так и ривароксабан (не совместно). Медиана длительности терапии составила 4 (2 нед – 36 мес) мес.

На фоне терапии ПОАК отмечался 1 (2 %) случай большого клинически значимого кровотечения – пациентка с анемизирующим маточным кровотечением. Девушка страдала полименореей, требовавшими госпитализаций в стационар и назначения терапии гормональными препаратами (дюфастон),

комбинированными пероральными контрацептивами (КОК) – дезогестрел + этинилэстрадиол. Девушка получала терапию КОК 28 дней, затем через 5 дней после прекращения приема диагностирован симптоматический илеофemorальный тромбоз слева. В остром периоде получала терапию НФГ с переходом на дабигатран (150 мг/сут в течение 4 мес), затем переведена на ривароксабан (20 мг/сут). Через 2 нед после старта терапии ривароксабаном произошло анемизирующее (снижение концентрации гемоглобина до 65 г/л) маточное кровотечение. После данного эпизода пациентка переведена на НМГ (надропарин 100 МЕ/кг 2 раза/сут подкожно), кровотечения не повторялись. Таким образом, наиболее вероятно, что эпизод кровотечения был ассоциирован с приемом ривароксабана.

У 4 (7 %) пациентов отмечались небольшие кровотечения: у 2 (оба получали ривароксабан: пациентка Е., 15 лет, 10 мг 2 раза/сут; пациент Б., 14 лет, 20 мг 1 раз/сут) – единичные эпизоды необильных носовых кровотечений и 2 пациентки с полименореей, наиболее вероятно, на фоне приема ривароксабана (пациентка Г., 16 лет, получала препарат в режиме 15 мг 2 раза/сут, затем 20 мг 1 раз/сут; пациентка К., 15 лет, 20 мг 1 раз/сут). У больных с носовыми кровотечениями симптомы кровоточивости были выражены минимально – модификация терапии не проводилась. У пациентки Г., 16 лет, отмечалось появление обильных менструальных выделений после инициации терапии ривароксабаном в дозировке 20 мг 1 раз/сут, на фоне уменьшения дозы ривароксабана до 15 мг 1 раз/сут отмечалась нормализация выделений.

У пациентки К. полименореей отмечались и до назначения терапии ривароксабаном, однако после инициации терапии отмечалось усиление выделений.

Исходы тромбозов

У 11 (18 %) пациентов из 2-й группы произошел рецидив ТГВ, из них у 7 (11 %) – до момента назначения терапии ПОАК, в связи с чем они были исключены из анализа эффективности терапии. Данные о больных, у которых был зарегистрирован повторный эпизод ТГВ на фоне приема ПОАК, представлены в табл. 2.

В данной группе 1 человек (пациентка Б., 16 лет) получал комбинированную терапию – дабигатран с переходом на ривароксабан (причина смены препарата не связана с наличием рецидива) и 3 пациента получали ривароксабан.

У 2 больных (пациентка Г., 8 лет и пациент Н., 15 лет) рецидивы были связаны с такими состояниями, как наличие ЦВК, онкологическая патология, длительный перелет.

У 2 больных (пациентка Б., 16 лет и пациентка К., 16 лет) случались рецидивирующие идиопатические тромботические события, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию, ни у одного из подростков данных за тромбофилию не получено.

Таблица 2. Характеристики пациентов с рецидивами ТГВ
Table 2. Characteristics of patients with DVT recurrence

Показатель Parameter	Пациентка Б., 16 лет Patient B., 16 years	Пациентка К., 16 лет Patient K., 16 years	Пациентка Г., 8 лет Patient G., 8 years	Пациент Н., 15 лет Patient N., 15 years
Локализация/ характеристики тромбоза Localization/ characteristics of thrombosis	1. Первичный: тромбоз наружной подвздошной и общей бедренной вен слева. Симптоматический The first episode: thrombosis of left external iliac and left common femoral vein. Symptomatic 2. Первый и второй рецидивы: нарастание размеров тромба. Симптоматический First and second relapses: increasing the size of thrombus. Symptomatic	1. Первичный: тромбоз правой подвздошной, подмышечной, брахице- фальной вен. Симптоматический The first episode: thrombosis of right subclavian, axillary and brachiocephalic veins. Symptomatic 2. Рецидив: нарастание размеров тромба. Симптоматический Increasing the size of thrombus. Symptomatic	1. Первичный: тромбоз левой общей и по- верхностной бедренных вен, неокклюзивный тромбоз левой наружной подвздошной вены. Симптоматический The first episode: thrombosis of left common and superficial femoral vein, and of left external iliac vein. Symptomatic 2. Рецидив: тромбоз правой подвздошной вены. Асимптоматический Recurrence: thrombosis of right subclavian vein. Asymptomatic	1. Тромбоз подвздошной, общей бедренной и подколенной вен справа. Симптоматический Thrombosis of right iliac, common and superficial femoral vein, and of right popliteal vein. Symptomatic 2. Илеофеморальный тромбоз слева. Симптоматический Thrombosis of left iliac and femoral veins. Symptomatic
Время рецидива Time of recurrence	1. Через 2,5 года от первого тромбоза 2. Через 8 месяцев от 1-го рецидива 8 months after the second episode	Через 1,5 мес от первичного тромбоза 1,5 months after the first episode	Через 6 мес от первичного тромбоза 6 months after the first episod	Через год от первичного тромбоза One year after the first episode
Провоцирую- щие факторы возникновения рецидива ТГВ Risk factors of recurrence	Нет No	Нет No	В обоих случаях: In both cases: - ЦВК/СВС - онкологическое заболевание/oncology	1. Идиопатический Unprovoked 2. Длительный перелет (более 6 ч) Long flight (more, than 6 hours)
Терапия Treatment	Первичный тромбоз: дабигатран (2 мес по 110 мг 2 раза/сут) – ривароксабан (2 года по 20 мг/сут) – перерыв 5 мес – 1-й рецидив – возобновлен ривароксабан, самостоятельно редуцирована доза до 10 мг/сут – через 8 мес еще 1 рецидив – продолжен ривароксабан, увеличена доза до 20 мг/сут (неопределенно долго) The first episode: dabigatran (2 month, 110 mg 2 times/day) – rivaroxaban (2 years, 20 mg per day) – 5-month break – the second episode – rivaroxaban, but the patient reduced dose herself to 10 mg/day – 8 month the third episode – rivaroxaban 20 mg/day (chronic anticoagulation)	Первичный тромбоз: НФГ-НМГ – ри- вароксабан (1,5 мес по 15 мг 2 раза/сут, затем 20 мг 1 раз/сут) – рецидив – НМГ (5 мес) – варфарин (1,5 года, МНО 1,9–3,0) The first episode: UFH-LMWH – rivaroxaban (1.5 month 15 mg 2 times/day, then 20 mg 1 time/day) – the second episode – LMWH (5 month) – warfarin (1.5 years, INR 1.9–3.0)	Первичный тромбоз: НМГ (6 мес по 100 МЕ/кг 2 раза/сут) – ривароксабан (3 нед по 5 мг/сут) – новый тромбоз – НМГ (3 мес по 100 МЕ/кг 2 раза/сут) – полная реканализация верхней полой вены и вен нижних конечностей, за исключением поверхностных вен The first episode: LMWH (6 month 100 UE/kg 2 times/day) – rivaroxaban (3 weeks) – the second episode – LMWH (3 month 100 UE/kg 2 times/day) – complete recanalization of the superior vena cava and veins of the lower extremities, with the exception of superficial veins	Первичный тромбоз: НМГ/даби- гатран (год) – рецидив – НМГ (3 мес по 90 МЕ/кг 2 раза/сут), за- тем дабигатран (150 мг 2 раза/сут) – ривароксабан (более года по 20 мг/сут) The first episode: LMWH/dabigatran (a year) – the second episode – LMWH (3 month 90 UE/kg 2 times/ day) – dabigatran (150 mg 2 times/ day) – rivaroxaban (more, than a year 20 mg/day)
Тромбофилия* Thrombophilia*	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Дальнейшее наблюдение Follow-up	После 2-го рецидива длительность наблюдения составила 2 года – без рецидива/ нарастания. Среднетяжелый ПТС** After the third episode the time of follow-up 2 years – without recurrence/increase. Moderate PTS**	После 2-го рецидива длительность на- блюдения составила 1,5 года (МНО в терапевтическом интервале более 70 % времени, со слов пациентки) – без рецидива/нарастания. Минимальные признаки ПТС** After the second episode the time of follow-up 1.5 years (INR in the therapeutic range more than 70 % of time) – without recurrence/ increase. Minimal sings of PTS**	Длительность наблюдения после рецидива составила 3 мес – без рецидива/нарастания. ПТС** нет After the second episode the time of follow-up 3 month – without recurrence/increase. No PTS**	В течение 2 лет от момента реци- дива – без рецидива/нарастания. Среднетяжелый ПТС** After the second episode the time of follow-up 2 years – without recurrence/increase. Moderate PTS**

Примечание. * – тромбофилия, определение активности естественных антикоагулянтов (протеин С, протеин S, антитромбин III), наличие генетических полиморфизмов FV Leiden и FIIIG20210A, уровень гомоцистеина и ЛП(а), определение маркеров антифосфолипидного синдрома (АТ к бета-2-гликопротеину, АТ к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт); **ПТС – посттромботический синдром. Оценка проводилась согласно модифицированной шкале Villalta [17] и/или шкале Манко-Джонсон [18] и/или CAPTsure [19].
Note. * – thrombophilia testing: protein S, protein C, antithrombin III, FV Leiden and FIIIG20210A, level of homocysteine and Lp(a), APS; **PTS – post-thrombotic syndrome. PTS was evaluated with standardized scales: modified Villalta scale [17], Manco-Jonson instrument [18], CAPTsure scale [19].

Обсуждение

Нами были представлены данные ретроспективно-го анализа эффективности и безопасности применения ПОАК у детей в возрасте до 18 лет. Большинство пациентов были подростками, что не характеризует эпидемиологию ТГВ, а является следствием более частого назначения ПОАК детям более старшего возраста и отражает регистрационные особенности препаратов данной группы на территории нашей страны [6]. Подавляющее большинство пациентов (91 %), которым назначались данные препараты, получали их в целях вторичной антитромботической профилактики. Однако у 6 детей применяли ПОАК в целях первичной профилактики тромбозов, что подчеркивает постепенное расширение показаний к первичной антитромботической профилактике в реальной клинической практике. К сожалению, учитывая малое число пациентов, сделать выводы об эффективности и безопасности ПОАК в данной группе не представляется возможным.

Применение препаратов из группы ПОАК у детей основано в настоящее время на данных нескольких крупных клинических исследований [7, 8].

В исследовании EINSTEIN Junior [8], которое было посвящено сравнению терапии ривароксабаном после перенесенного ТГВ со стандартной антикоагулянтной терапией, была показана довольно низкая частота кровотечений — большое кровотечение произошло у 3 % пациентов, получавших ривароксабан, и у 2 % детей, получавших стандартную антикоагулянтную терапию (95 % доверительный интервал 0,51–6,27). В ходе текущего исследования большое кровотечение зарегистрировано в 2 % случаев, что сопоставимо с данными ранее проведенного анализа.

Единственный эпизод большого кровотечения в данном исследовании — маточное кровотечение. Также во 2-й группе были 2 пациентки с полименореей, наиболее вероятно, связанной с приемом ривароксабана. В ранее проведенных исследованиях с участием взрослых пациентов [4, 9] полименорея и аномальные маточные кровотечения достоверно чаще возникали у больных, получавших ривароксабан, по сравнению с пациентками, получавшими АВК. Например, в исследовании А.Н. Bryk et al. [9] получены следующие результаты: 41 % в группе больных, принимавших ривароксабан, против 18 % в группе, получавших АВК, $p = 0,009$. По данным исследования N. De Crem et al. [4], по сравнению с АВК ривароксабан ассоциируется с длительными менструальными кровотечениями: 27 % в группе, получавшей ривароксабан, против 8,3 % в группе, принимавшей АВК, $p = 0,017$; также 25 % пациенток в группе, получавшей ривароксабан, нуждались в медицинских или хирургических вмешательствах в связи с возникновением полименореи и маточных кровотечений, что почти вдвое больше, чем в группе больных, принимавших АВК, $p = 0,032$. Стоит принять во внимание, что риск тяжелых маточных кровотечений также выше при применении ривароксабана, чем при использовании дабигатрана/апиксабана [10].

В настоящем исследовании полименорея на фоне приема ривароксабана встречалась у 10 % ($n = 3$) пациенток, среди девушек получавших терапию ривароксабаном ($n = 31$), причем только 58 % ($n = 18$) из них были старше 12 лет. Учитывая представленные выше данные по взрослым пациенткам, мы предполагаем, что при назначении ривароксабана девушкам с дисили полименореей, необходим тщательный клинико-лабораторный мониторинг и/или рассмотрение других вариантов терапии.

Кроме того, в исследуемой когорте пациентов не было зарегистрировано ни одного случая кровотечений, ассоциированных с приемом апиксабана и дабигатрана. Необходимо учитывать, что большая часть всех детей, включенных в исследование, получала именно ривароксабан (79 %), что, по нашему мнению, могло потенциально оказать «эффект малой выборки».

В исследовании EINSTEIN Junior [8] у 1 % пациентов в группе, принимавших ривароксабан, и у 3 % больных, получавших стандартную антикоагулянтную терапию, зарегистрированы рецидивы тромбоза (95 % доверительный интервал 0,11–1,41). В текущем исследовании частота рецидивов у пациентов, получавших ривароксабан, составила 6 %.

По данным ранее проведенных исследований [3, 11], сообщаемая частота рецидивов ТГВ у детей колеблется от 1 до 26 %. Возможно, такая низкая частота рецидивов ТГВ в исследовании EINSTEIN Junior связана с относительно небольшой длительностью наблюдения за больными — около 3 мес. Наши данные показывают, что среди пациентов с ТГВ рецидив в первые 3 мес от момента тромбоза был выявлен у 5 (8 %), это примерно треть от всех больных с рецидивом/нарастанием тромбоза. При рассмотрении пациентов с рецидивом/нарастанием тромбоза на фоне приема ривароксабана медиана времени возникновения данного исхода составила 9 мес. Три из 4 тромбозов на фоне терапии ривароксабаном были выявлены более чем через 3 мес от первичного эпизода. Данный факт подчеркивает необходимость проведения более крупных сравнительных исследований эффективности ПОАК у пациентов с множественными факторами риска, нуждающихся в длительных курсах антитромботической профилактики.

В сравнительном исследовании DIVERSITY [7], посвященном оценке эффективности и безопасности применения дабигатрана у пациентов после ТГВ, частота больших кровотечений составила 2 % в группе, получавшей дабигатран. Частота рецидивов ТГВ в группе дабигатрана и в группе стандартной антикоагулянтной терапии составила 4 % и 8 % соответственно, однако данные различия не являлись статистически значимыми.

В другом проспективном исследовании, посвященном дабигатрану [12], приняли участие 203 ребенка с ВТ. На момент начала исследования они завершили 3-месячную антикоагулянтную терапию (либо стандартным антикоагулянтом, либо дабигатраном), однако в связи тем, что продолжалось воздействие

факторов риска тромбоза, требовалось продолжение антикоагулянтной терапии. Все пациенты получали дабигатран сроком до 12 мес. При средней продолжительности лечения 36 нед у 2 (1 %) пациентов развился рецидив венозной тромбоэмболии (ВТЭ), у 2 (1 %) – ПТС и у 3 (1,5 %) наблюдались большие кровотечения.

В настоящем исследовании данный препарат получали 5 (8 %) пациентов и 5 (8 %) принимали его в составе комбинированной терапии с ривароксабаном (не совместно). Основной схемой назначения дабигатрана был прием по 150 мг 2 раза/сут, лишь у 1 пациентки применялась схема 110 мг 2 раза/сут, по 5 больным нет данных о дозе и режиме терапии. Кровотечений, тромбозов и рецидивов ТГВ во время приема дабигатрана зарегистрировано не было.

В настоящее время апиксабан официально не зарегистрирован для применения у детей на территории Российской Федерации, однако уже проведено несколько исследований среди пациентов в возрасте до 18 лет, продемонстрировавших безопасность применения апиксабана у педиатрических пациентов. Например, A. Pinchinat et al. [13] в своей работе описывают применение апиксабана в качестве вторичной антитромботической профилактики у детей с весом более 30 кг, средний возраст которых 16 лет, после перенесенного ТГВ. Пациентов наблюдали в течение 30 дней. Не было зарегистрировано ни одного случая кровотечения или увеличения размеров тромба или ретромбоза. Также не было отмечено существенных изменений концентрации креатинина или нарушений функции печени на протяжении всего курса приема апиксабана.

Хотелось бы обратить внимание на исследование PREVAPIX-ALL [14]: безопасность и эффективность апиксабана для первичной тромбопрофилактики в сравнении с контрольной группой (стандартная терапия) при впервые выявленном ОЛЛ/лимфоме у детей. ВТЭ произошла у 12,1 % ($n = 31$) больных, получавших апиксабан, и у 17,6 % ($n = 45$) пациентов группы стандартной терапии (относительный риск – 0,69 (0,45–1,05)). Численно более высокая частота клинически значимых небольших кровотечений наблюдалась в группе апиксабана (11 случаев против 3). В первичном анализе не было показано, что апиксабан эффективен в качестве первичной профилактики ВТЭ во время индукции ремиссии.

В настоящем исследовании было 4 пациента (2 – в 1-й группе и 2 – во 2-й группе), получавших апик-

сабан. Режим приема: 1-я группа, пациент С., 3 года, по 1 мг 2 раза/сут; пациентка Г., 17 лет, по 5 мг/сут; 2-я группа: пациент Ц., 14 лет, по 2,5 мг 2 раза/сут; пациентка К., 17 лет, по 5 мг 2 раза/сут). Эпизодов кровотечений и рецидивов тромбоза зарегистрировано не было.

К сожалению, учитывая небольшое число пациентов в нашем исследовании, получавших апиксабан или дабигатран, мы не можем сделать выводы об эффективности терапии данными препаратами.

В настоящее время продолжается исследование по применению апиксабана в качестве вторичной антикоагулянтной профилактики у детей после перенесенного ТГВ в сравнении со стандартной антикоагулянтной терапией [15].

Также хотелось бы подробнее остановиться на пациентах с рецидивами тромбозов, 3 из них – подростки с идиопатическим тромбозом. По данным литературы, частота рецидивов в данной группе особенно высока, а, по данным исследования U. Nowak-Göttl et al. [16], приближается к 21 %.

Суммируя вышесказанное, более высокая частота рецидивов (6 % по сравнению с 1–3 % в исследовании EINSTEIN junior), вероятнее всего, связана с особенностями выборки, ретроспективным характером исследования и длительностью наблюдения.

Выводы

В исследовании отмечалась более высокая частота повторных тромбозов у пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с результатами EINSTEIN Junior, что, наиболее вероятно, связано с более длительным катамнестическим периодом в нашем случае. Сделать выводы о частоте рецидивов и кровотечений у больных, получавших апиксабан и дабигатран, не представлялось возможным из-за небольшого числа пациентов в исследовании. Частота геморрагических эпизодов у детей, получавших ривароксабан, сопоставима с ранее проведенными исследованиями. Несмотря на перспективные результаты клинических исследований, мы считаем необходимым проведение дальнейших исследований, направленных на оценку эффективности и безопасности данных препаратов у детей и подростков. Особо интересными, на наш взгляд, являются проспективные исследования ПОАК в качестве первичной антитромботической профилактики, а также вторичной профилактики в группах наиболее высокого риска и результаты анализа их применения в реальной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Raffini L., Huang Y.S., Witmer C., Feudtner C. Dramatic increase in venous thromboembolism in children's hospitals in the United States from 2001 to 2007. *Pediatrics*. 2009;124(4):1001–8. doi: 10.1542/peds.2009-0768.
- Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению тромбозов у детей и подростков. М., 2015. [Federal clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of thrombosis in children and adolescents. М., 2015. (In Russ.).]
- [Электронный ресурс]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thrombosis-and-thromboembolism-vte-in-children-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis>. (Дата обращения: 14.09.2022).
- De Crem N., Peerlinck K., Vanassche T., Vanheule K., Debaveye B., Middeldorp S., Verhamme P., Peetermans M. Abnormal uterine bleeding in VTE patients treated with rivaroxaban compared to vitamin K antagonists. *Thromb Res*. 2015;136(4):749–53. doi: 10.1016/j.thromres.2015.07.030.
- Kaatz S., Ahmad D., Spyropoulos A.C., Schulman S.; Subcommittee on Control of Anticoagulation. Definition of clinically relevant non-major bleeding in studies of anticoagulants in atrial fibrillation and venous thromboembolic disease in non-surgical patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13(11):2119–26. doi: 10.1111/jth.13140.
- [Электронный ресурс]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=073cdf44-10f6-4fa4-ab24-a5727d8c90f5. (Дата обращения: 17.01.2023).
- Halton J., Brandão L.R., Luciani M., Bomgaars L., Chalmers E., Mitchell L.G., Nurmeev I., Sharathkumar A., Svirin P., Gorbatikov K., Tartakovsky I., Simetzberger M., Huang F., Sun Z., Kreuzer J., Gropper S., Reilly P., Brueckmann M., Albisetti M.; DIVERSITY Trial Investigators. Dabigatran etexilate for the treatment of acute venous thromboembolism in children (DIVERSITY): a randomised, controlled, open-label, phase 2b/3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(1):e22–33. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30368-9.
- Male C., Lensing A.W.A., Palumbo J.S., Kumar R., Nurmeev I., Hege K., Bonnet D., Connor P., Hooimeijer H.L., Torres M., Chan A.K.C., Kenet G., Holzhauser S., Santamaria A., Amedro P., Chalmers E., Simioni P., Bhat R.V., Yee D.L., Lvova O., Beyer-Westendorf J., Biss T.T., Martinelli I., Saracco P., Peters M., Kállay K., Gauger C.A., Massicotte M.P., Young G., Pap A.F., Majumder M., Smith W.T., Heubach J.F., Berkowitz S.D., Thelen K., Kubitzka D., Crowther M., Prins M.H., Monagle P.; EINSTEIN-Jr Phase 3 Investigators. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2020;7(1):e18–27. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
- Bryk A.H., Piróg M., Plens K., Undas A. Heavy menstrual bleeding in women treated with rivaroxaban and vitamin K antagonists and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Vascu Pharmacol*. 2016;87:242–7. doi: 10.1016/j.vph.2016.11.003.
- Bannow B.S. Management of heavy menstrual bleeding on anticoagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2020;2020(1):533–7. doi: 10.1182/hematology.2020000138.
- Limperger V., Torge A., Kiesau B., Langer F., Kenet G., Mesters R., Juhl D., Stoll M., Shneyder M., Kowalski D., Bajorat T., Rocke A., Kuta P., Lasarow L., Spengler D., Junker R., Nowak-Göttl U. Validation of a predictive model for identifying an increased risk for recurrence in adolescents and young adults with a first provoked thromboembolism. *Blood Cells Mol Dis*. 2022;94:102651. doi: 10.1016/j.bcmd.2022.102651.
- Brandão L.R., Albisetti M., Halton J., Bomgaars L., Chalmers E., Mitchell L.G., Nurmeev I., Svirin P., Kuhn T., Zapletal O., Tartakovsky I., Simetzberger M., Huang F., Sun Z., Kreuzer J., Gropper S., Brueckmann M., Luciani M.; DIVERSITY Study Investigators. Safety of dabigatran etexilate for the secondary prevention of venous thromboembolism in children. *Blood*. 2020;135(7):491–504. doi: 10.1182/blood.2019000998.
- Pinchinat A., Otero N., Mahanti H., Morris E., Brudnicki A., Friedman D., Li S., Levendoglu-Tugal O., Cairo M.S.; A Pilot Study of an Oral Anticoagulant, Apixaban, in Secondary Prophylaxis of Venous Thromboembolism (VTE) in Children and Adolescents. *Blood*. 2019;134(Suppl. 1):2443. doi: 10.1182/blood-2019-130468.
- O'Brien S., Rodriguez V., Lew G., Newburger J., Schultz C., Orgel E., Derr K., Ranalli M., Esbenshade A., Hochberg J., Kang H., Dinikina Y., Crevar C., Donovan M., Dyme J., Favatella N., Mitchell L. PREVAPIX-ALL: Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Apixaban for Thromboprophylaxis versus Standard of Care in Newly Diagnosed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma (ALL/LL). [Электронный ресурс]. URL: <https://abstracts.isth.org/abstract/prevapix-all-phase-3-study-of-the-safety-and-efficacy-of-apixaban-for-thromboprophylaxis-versus-standard-of-care-in-newly-diagnosed-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-or-lymphoma-all-ll/>. Accessed January 23, 2023.
- McCrinkle B.W., Michelson A.D., Van Bergen A.H., Horowitz E.S., Sandoval J.P., Justino H., Harris K.C., Jefferies J.L., Pina L.M., Peluso C., Nessel K., Lu W., Li J.S.; UNIVERSE Study Investigators. Thromboprophylaxis for children post-Fontan procedure: insights from the UNIVERSE study. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(22):e021765. doi: 10.1161/JAHA.120.021765.
- Nowak-Göttl U., Junker R., Kreuz W., von Eckardstein A., Kosch A., Nohe N., Schobess R., Ehrenforth S.; Childhood Thrombophilia Study Group. Risk of recurrent venous thrombosis in children with combined prothrombotic risk factors. *Blood*. 2001;97(4):858–62. doi: 10.1182/blood.v97.4.858.
- Goldenberg N.A., Pounder E., Knapp-Clevenger R., Manco-Johnson M.J. Validation of upper extremity post-thrombotic syndrome outcome measurement in children. *J. Pediatr*. 2010;157(5):852–5. doi: 10.1002/rth2.12251.
- Goldenberg N.A., Donadini M.P., Kahn S.R., Crowther M., Kenet G., Nowak-Göttl U., Manco-Johnson M.J. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica*. 2010;95(11):1952–9. doi: 10.3324/haematol.2010.026989.
- Avila M.L., Feldman B.M., Pullenayegum E., Lumia C., Montoya M.I., Vincelli J., Williams S., Brandão L.R. Post-thrombotic syndrome in children: Measurement properties of CAPTSure, a new diagnostic tool. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(4):652–7. doi: 10.1002/rth2.12251.

Статья поступила в редакцию: 06.02.2023. Принята в печать: 11.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 06.02.2023. Accepted for publication: 11.02.2023.