



И.В. Грибкова¹, А.А. Завьялов²

Возможность использования ривароксабана у детей с онкологическими заболеваниями и преимущества данного препарата перед стандартными антикоагулянтами

¹ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», Москва
²ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Серьезным осложнением онкологических заболеваний у детей является венозная тромбоземболия (ВТЭ). Одной из основных причин ее развития, помимо самого злокачественного новообразования, является наличие центрального венозного катетера. Развившуюся ВТЭ у детей обычно лечат «классическими» антикоагулянтами: нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами и антагонистами витамина К (АВК). Однако их использование связано с множеством проблем: ежедневные инъекции (для гепаринов), межлекарственные взаимодействия и необходимость корректировки дозы в соответствии с содержанием витамина К в рационе (для АВК), тщательный регулярный мониторинг для поддержания целевых терапевтических уровней. Эти особенности лечения более обременительны у детей, чем у взрослых. Переход на терапию пероральными антикоагулянтами прямого действия могли бы значительно упростить ведение пациентов детского возраста с ВТЭ. В данной научной работе представлены и проанализированы основные итоги крупного клинического исследования EINSTEIN-Junior, целью которого было сравнение эффективности и безопасности применения ривароксабана и стандартных антикоагулянтов у детей с венозной тромбоземболией. Также в работе приводятся аргументы, позволяющие предположить эффективность и безопасность использования ривароксабана у детей с наличием онкологических заболеваний.

Ключевые слова: венозные тромбоземболические осложнения; онкологические заболевания; дети; прямые пероральные антикоагулянты; ривароксабан

Для цитирования: Грибкова И.В., Завьялов А.А. Возможность использования ривароксабана у детей с онкологическими заболеваниями и преимущества данного препарата перед стандартными антикоагулянтами. Вопросы онкологии. 2023;69(3):399–405. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-399-405

Введение

Одним из серьезных осложнений злокачественных новообразований (ЗНО) является венозная тромбоземболия (ВТЭ) [1]. У детей ВТЭ встречается реже, чем у взрослых. Однако она может иметь серьезные последствия, приводя к нарушению проходимости сосудов, формированию хронической легочной гипертензии, развитию посттромботического синдрома и др. [2].

Общая распространенность ВТЭ у детей по всем типам ЗНО составляет около 16 % [3]. Первое место в структуре ЗНО в педиатрии занимают гемобластозы, соответственно, и наиболее высокий риск ВТЭ у детей наблюдается при гематологических ЗНО [4]. Симптоматические венозные тромбозы при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) встречаются у 1,1–36,5 % пациентов; при лимфомах — у 10,7 %; при остром миелоидном лейкозе — у 6 % [4].

Существует несколько дополнительных факторов риска ВТЭ у детей (помимо самого ЗНО): хирургическое вмешательство, химиотерапия, госпитализация в отделение интенсивной терапии, продолжительность пребывания в стационаре, инфекционные осложнения, приобретенные и наследственные хронические заболевания и др. [5]. Возраст также является фактором риска развития ВТЭ: чаще всего тромботические осложнения возникают у детей грудного возраста и подростков [6, 7]. Но наибольший риск развития ВТЭ в педиатрии связан с наличием центрального венозного катетера (ЦВК): частота ВТЭ, ассоциированной с ЦВК, достигает 60 % (у новорожденных — 94 %) [7].

Применение стандартной антикоагулянтной терапии (гепаринов и антагонистов витамина К (АВК)) связано с такими проблемами, как необходимость частых инъекций, постоянного мониторинга и подбора дозы и др. Факторы, еще дополнительно усложняющие ведение детей с ВТЭ, включают необходимость общей анестезии или наркоза во время диагностических исследований, ограниченный сосудистый доступ, диетические различия и потенциальные

проблемы с соблюдением режима лечения [8]. Переход на терапию пероральными антикоагулянтами прямого действия мог бы значительно упростить ведение пациентов детского возраста с ВТЭ. Однако количество исследований в этой области недостаточно.

В 2018–2020 гг. были опубликованы результаты клинического исследования использования ривароксабана — прямого перорального ингибитора фактора Ха у детей для лечения и профилактики ВТЭ. В данной работе суммированы основные результаты этого исследования, и обсуждаются возможности использования ривароксабана у детей с наличием онкологических заболеваний.

Проблемы, связанные со стандартным лечением ВТЭ у детей. Нефракционированные гепарины (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) ингибируют тромбин и фактор Ха [9]. Часто НФГ используется для краткосрочного лечения ВТЭ из-за его короткого периода полувыведения. Однако из-за различий в фармакокинетическом профиле НФГ у детей разного возраста требуется постоянный контроль и титрование дозы [8]. Более того, НФГ требует антитромбина в качестве кофактора для своего антикоагулянтного эффекта, однако уровни эндогенного циркулирующего антитромбина физиологически ниже у младенцев и патологически снижены при многих острых заболеваниях [8].

Более сильное ингибирующее действие НМГ оказывают на фактор Ха, чем на тромбин [9], и имеют более длительный период полувыведения и более предсказуемые фармакокинетические/фармакодинамические (ФК/ФД) свойства. Однако, как и НФГ, НМГ связаны с активностью эндогенного антитромбина, а также имеют инъекционный способ введения.

Другие препараты, такие как синтетический пентасахарид ингибитор фактора Ха фондапаринукс и прямые ингибиторы тромбина (например, бивалирудин, аргатробан), обеспечивают более предсказуемый фармакодинамический профиль. Опубликованы ограниченные клинические данные о применении фондапаринукса и бивалирудина у детей [10, 11]. Как и гепарины, эти антикоагулянты вводят парентерально; однако фондапаринукс требует подкожной инъекции один раз в день по сравнению с инъекцией два раза в день, необходимой для НМГ. Тем не менее, парентеральное введение все еще остается препятствием для широкого применения у детей.

АВК вводят перорально, но у них есть несколько недостатков, которые ограничивают их использование, включая отсроченное начало терапевтического эффекта и длительное время для его отмены. Они имеют узкое терапевтическое окно и связаны с многочисленными лекарствен-

ными и пищевыми взаимодействиями. Лекарственные взаимодействия вызывают особенно много проблем у тяжелобольных детей, получающих сложные схемы лечения несколькими препаратами [12]. Дозировку АВК у детей необходимо регулярно контролировать и корректировать для поддержания целевого международного нормализованного отношения, хотя, ни в одном исследовании не был определен оптимальный терапевтический диапазон у детей [8]. Более низкие уровни некоторых факторов свертывания крови у новорожденных, а также различное потребление витамина К из-за разного уровня витаминов в грудном молоке и молочных смесях, делают использование АВК чрезвычайно сложным. Фактически, терапия АВК у новорожденных не рекомендуется в некоторых странах [8].

Применение прямых пероральных антикоагулянтов у взрослых пациентов с онкологическим заболеванием. Пероральные антикоагулянты прямого действия (ПОАК) избирательно ингибируют специфические факторы свертывания крови без необходимости использования кофактора; они включают ингибиторы фактора Ха: аписабан, эдоксабан и ривароксабан — и прямой ингибитор тромбина дабигатран. ПОАК могут иметь преимущества перед классическими антикоагулянтами (НФГ, НМГ и АВК) из-за их перорального пути введения, предсказуемой фармакокинетики, отсутствия зависимости от антитромбина, меньшего количества взаимодействий с лекарственными средствами и пищей, более широкого терапевтического окна и потенциально меньшей потребности в мониторинге. Эти характеристики делают ПОАК благоприятными для амбулаторного применения и для длительного использования.

В четырех рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) сравнивали ПОАК со стандартными антикоагулянтами для неотложной терапии тромбоза у взрослых пациентов с онкологическими заболеваниями [13–16]. В исследовании HOKUSA1 VTE сравнивали эффективность и безопасность применения эдоксабана (НМГ в течение 5 дней с последующим приемом эдоксабана 60 мг в день) с НМГ (далтепарин 200 МЕ/кг ежедневно в течение 1 месяца, затем 150 МЕ/кг ежедневно) [13]. Исследование SELECT-D было посвящено сравнению эффективности и безопасности применения ривароксабана (15 мг два раза в сутки в течение 21 дня, а затем по 20 мг ежедневно) с НМГ (далтепарин, как описано ранее) [14]. В исследованиях ADAM-VTE [15] и Caravaggio [16] изучали эффективность и безопасность применения аписабана (10 мг два раза в день в течение 7 дней с последующим приемом по 5 мг два раза в день) по сравнению с НМГ (далтепарин,

как описано ранее). Были опубликованы три систематических обзора и метаанализа, объединяющие результаты этих четырех РКИ [17–19]. Авторы сделали вывод, что применение ПОАК сопряжено с более низким риском рецидива ВТЭ, чем применение НМГ. Однако они также показали, что риск больших кровотечений несколько выше при использовании ПОАК, чем при терапии НМГ. Но эти различия не являются статистически значимыми.

Таким образом, для взрослых пациентов с онкологическим заболеванием было показано, что ПОАК являются эффективными и относительно безопасными препаратами, представляя ценный и часто лучший терапевтический вариант по сравнению с НМГ.

Применение ривароксабана у детей. Исследования возможности применения ривароксабана в педиатрии начались еще в 2012 г. с работ *in vitro*, в которых оценивали его антикоагулянтный эффект в плазме крови детей разного возраста, включая новорожденных [20, 21]. Затем была разработана фармакокинетическая модель, которая позволила определить режим дозирования для клинического исследования у педиатрических пациентов (0–18 лет) [22].

В 2018–2020 гг. были опубликованы результаты EINSTEIN-Junior (EINSTEIN-Jr) — клинического исследования (I–III фазы), целью которого было сравнение эффективности и безопасности применения ривароксабана и стандартных антикоагулянтов у детей с венозной тромбозом.

Фаза I EINSTEIN-Jr представляла собой многоцентровое исследование для оценки ФК, ФД и профиля безопасности однократной дозы ривароксабана с поправкой на массу тела (эквивалентной дозе 10 мг или 20 мг для взрослых) у 59 детей в возрасте от 6 мес. до 18 лет [23, 24]. В исследовании сообщалось о предсказуемых профилях ФК/ФД во всех возрастных группах. Эпизодов кровотечений зарегистрировано не было [23].

В исследовании II фазы EINSTEIN-Jr в разных возрастных группах оценивали безопасность, эффективность и ФК/ФД ривароксабана у 93 детей с ВТЭ. Доза ривароксабана была скорректирована по массе тела с целью создания концентрации в плазме аналогично таковой после приема 20 мг ривароксабана взрослым человеком. Ривароксабан назначался в виде таблетки один раз в день (в возрасте 6–17 лет) или в виде пероральной суспензии: два раза в день (в возрасте от 6 мес. до 11 лет) и три раза в день (в возрасте до 6 мес.) в течение 30 дней (или 7 дней в возрасте до 6 мес.) [25]. Пероральная суспензия ривароксабана была специально разработана для удобства дозирования и введения, особенно у маленьких детей. Суспензию при-

готовляли в концентрации 1 мг/мл и вводили с помощью дозирующего устройства. Было показано, что она имеет сходные фармакокинетические свойства с таблетированной формой.

В данном исследовании серьезных кровотечений или симптоматических рецидивирующих венозных тромбозомических осложнений не наблюдалось. Целевое терапевтическое воздействие было подтверждено у детей с массой тела ≥ 30 кг при приеме ривароксабана один раз в сутки и у детей с массой тела от ≥ 20 до < 30 кг при приеме ривароксабана два раза в сутки.

Было обнаружено, что у детей с массой тела менее 20 кг, и особенно у детей с массой тела менее 12 кг, площадь под фармакокинетической кривой (AUC) — величина, пропорциональная общему количеству препарата в системном кровотоке — не соответствовала целевому диапазону воздействия на взрослых. На основании этих результатов было рекомендовано для исследования III фазы увеличить дозы ривароксабана для этих пациентов и разбить введение на два-три приема, чтобы избежать чрезмерных концентраций в конце интервала дозирования. Было рекомендовано введение ривароксабана два раза в день лицам с массой тела не менее 12 кг, но менее 20 кг и введение три раза в день лицам с массой тела менее 12 кг [25].

Исследование III фазы EINSTEIN Junior — рандомизированное, открытое многоцентровое клиническое исследование, сравнивающее эффективность и безопасность ривароксабана и стандартной антикоагулянтной терапии (НФГ, НМГ, фондапаринукс или АВК) у детей. В исследование было включено 500 пациентов (в возрасте от рождения до < 18 лет) с подтвержденным диагнозом острой ВТЭ, из которых 276 детей были в возрасте от 12 до < 18 лет, 101 ребенок — от 6 до < 12 лет, 69 детей — от 2 < 6 лет и 54 ребенка — в возрасте до 2 лет. Среди включенных в исследование пациентов 112 имели онкологическое заболевание.

Приблизительно 25 % исходных событий ВТЭ были связаны с наличием ЦВК и чаще всего встречались в подгруппах детей от 12 до < 18 лет и младше 2 лет. Около 23 % зарегистрированных тромботических событий относились к тромбозам церебральных венозных синусов (или тромбозам вен головного мозга или пазух), которые чаще всего встречались у детей в возрасте 2–11 лет, и обычно были связаны с инфекциями уха и сосцевидного отростка. И у 51 % пациентов были другие, не связанные с катетером, венозные тромбозомические осложнения, которые чаще всего встречались у подростков [26].

Пациенты получали начальное лечение терапевтическими дозами парентеральной антико-

агулянтной терапии в течение 5-9 дней, после чего были рандомизированы в соотношении 2:1 в группу терапии ривароксабаном или препаратом сравнения. Из 112 включенных в исследование онкологических пациентов 80 детей были включены в группу терапии ривароксабаном.

Лечение антикоагулянтами продолжалось от 1 до 12 мес. Основной период лечения составлял 3 мес. (1 мес. для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированной ВТЭ). После его окончания прием исследуемого препарата мог быть прекращен или, по усмотрению исследователя, продолжен до 12 мес. (для детей младше 2 лет с катетер-ассоциированным тромбозом до 3 мес.).

Ривароксабан назначался в виде таблеток или суспензии, которые дозировались пропорционально массе тела ребенка (с созданием концентрации в плазме аналогично таковой после приема 20 мг ривароксабана взрослым человеком). Подбор дозы ривароксабана предварительно осуществлялся в рамках исследований I-II фазы. Рекомендуемые дозы ривароксабана, подобранные с учетом веса тела ребенка указаны в табл. 1.

Таблица 1. Рекомендуемые дозы ривароксабана, подобранные с учетом веса тела ребенка (с созданием концентрации в плазме аналогично таковой после приема 20 мг ривароксабана взрослым человеком) (по [25])

Вес, кг	Общая дневная доза ривароксабана, мг	Режим
От 2.6 до < 3	2.4	0.8 3 раза в день
От 3 до < 4	2.7	0.9 3 раза в день
От 4 до < 5	4.2	1.4 3 раза в день
От 5 до < 6	4.8	1.6 3 раза в день
От 6 до < 7	4.8	1.6 3 раза в день
От 7 до < 8	5.4	1.8 3 раза в день
От 8 до < 9	7.2	2.4 3 раза в день
От 9 до < 10	8.4	2.8 3 раза в день
От 10 до < 12	9.0	3.0 3 раза в день
От 12 до < 20	10.0	5.0 2 раза в день
От 20 до < 30	10.0	5.0 2 раза в день
От 30 до < 40	15.0	15.0 1 раз в день
От 40 до < 50	15.0	15.0 1 раз в день
≥ 50	20.0	20.0 1 раз в день

Результаты исследования показали, что частота повторного эпизода ВТЭ достоверно не различалась между группами и составила 1,2 % в группе ривароксабана и 3 % в группе стандартной антикоагулянтной терапии (отношение рисков (ОШ) 0.40; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0.11–1.41) [26]. Реканализация тромба (рассасывание тромба с восстановлением просвета сосуда) при повторной визуализации наблюда-

лась чаще в группе ривароксабана (у 128 из 335 пациентов (38 %)), чем в группе сравнения (у 43 из 165 пациентов (26 %)). Эти результаты были в целом сопоставимыми у детей разных возрастных групп.

Также не было выявлено достоверных различий по частоте клинически значимых кровотечений: 3,0 % в группе ривароксабана (в том числе 1,2 % случаев желудочно-кишечных кровотечений) и 1,9 % в группе стандартной терапии (ОШ 1.58; 95 % ДИ 0.51-6.27). В контрольной группе было зарегистрировано 2 эпизода большого кровотечения, в группе ривароксабана таких эпизодов не наблюдали. Показатели эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению со стандартными антикоагулянтами у детей соответствовали тем, которые наблюдались у взрослых пациентов в предыдущих исследованиях ривароксабана [27]. Оценка фармакокинетических параметров исследования III фазы подтвердила, что уровни ривароксабана в плазме были эквивалентны уровням, наблюдаемым при приеме 20 мг один раз в сутки у взрослых. Результаты были сходными для таблеток и суспензий [27].

Обсуждение

Частым осложнением онкологических заболеваний у детей является ВТЭ. Ее лечение, как правило, основано на данных, полученных из исследований с участием взрослых, с учетом результатов наблюдений за небольшим количеством пациентов детского возраста, подтверждающих его эффективность и безопасность у детей. В настоящее время для терапии ВТЭ используют в основном НФГ, НМГ, АВК. Однако связанные с этой терапией проблемы, особенно существенные для пациентов детского возраста, заставляют искать иные методы лечения ВТЭ у детей.

В последние годы появились результаты крупного исследования EINSTEIN-Junior, в котором было показано, что пероральный антикоагулянт прямого действия ривароксабан сопоставим по эффективности и безопасности со стандартной антикоагулянтной терапией пациентов в возрасте до 18 лет, имеющих диагноз ВТЭ. При этом данный препарат гораздо более удобен в применении, нежели классические антикоагулянты. А специально разработанная суспензия еще более облегчает введение препарата детям, особенно младшего возраста. Ибо еще одним ограничивающим фактором, общим для всех антикоагулянтов, применяемых в настоящее время у детей, является отсутствие соответствующих возрасту лекарственных форм (например, расфасованных педиатрических объемов или пероральных жидких лекарственных форм).

Таким образом, ривароксабан эффективен, безопасен и удобен в применении у детей в общей популяции. Остается вопрос о возможности его использования в детской онкологии.

Одним из результатов EINSTEIN-Jr было то, что относительная эффективность и безопасность ривароксабана по сравнению со стандартными антикоагулянтами у детей были аналогичны тем, которые наблюдались в исследованиях лечения ривароксабаном у взрослых. Обширные данные EINSTEIN-Jr также подтверждают его стабильный фармакокинетический профиль с уровнями препарата сопоставимыми с таковыми у взрослых пациентов. В то же время недавно проведенные крупномасштабные исследования у взрослых больных с онкологическими заболеваниями показали эффективность и безопасность применения ПОАК для неотложной терапии тромбоза. После этих исследований Международное общество тромбоза и гемостаза предложило использовать ПОАК для онкологических больных с диагнозом ВТЭ, низким риском кровотечения и отсутствием лекарственных взаимодействий с текущей системной терапией. Таким образом, можно предположить, что подобный эффект терапии препаратом будет наблюдаться и у детей. К тому же в число пациентов, включенных в исследование EINSTEIN-Jr, входили 112 человек с онкологическим заболеванием, 80 из которых принимали ривароксабан.

Все же при назначении ривароксабана онкологическим пациентам следует учитывать, что наличие опухолевого заболевания связано не только с повышенным риском ВТЭ, но и с увеличенным риском серьезных кровотечений [28]. Исследования применения ривароксабана у взрослых с ЗНО показали, что риск больших кровотечений несколько выше при использовании ПОАК, чем при лечении НМГ. Поэтому очень важно оценить риск возникновения кровотечения, а также иметь возможность его купирования в случае необходимости.

В заключение, ривароксабан представляется эффективным и безопасным препаратом для лечения ВТЭ у детей с онкологическими заболеваниями. Это открывает возможность лечения детей пероральными схемами ривароксабана с поправкой на массу тела, вводимыми в виде таблеток или суспензии, без необходимости лабораторного мониторинга или корректировки дозы, избавляя от неудобств, связанных с частым забором крови и подкожными инъекциями.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Athale U, Siciliano S, Thabane L, et al. Epidemiology and clinical risk factors predisposing to thromboembolism in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):792–7. doi:10.1002/pbc.21734.
2. Pelland-Marcotte MC, Tucker C, Klaassen A, et al. Outcomes and risk factors of massive and submassive pulmonary embolism in children: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2019;6:e144–53. doi:10.1016/S2352-3026(18)30224-2.
3. Piovesan D, Attard C, Monagle P, et al. Epidemiology of venous thrombosis in children with cancer. *Thromb Haemost*. 2014;111(06):1015–21. doi:10.1160/TH13-10-0827.
4. Жарков П.А., Румянцев А.Г., Новичкова Г.А. Венозные тромбозы у детей со злокачественными новообразованиями (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2015;2(1):66–74 [Zharkov PA, Rumyantsev AG, Novichkova GA. Venous thromboembolism in children with cancer. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii*. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2015;2(1):66–74 (In Russ.)]. doi:10.17650/2311-1267-2015-1-66-74.
5. Male C, Monagle P, Albisetti M, et al. Direct oral anticoagulants: overcoming the challenges of managing venous thromboembolism in children. *J Pediatr*. 2022;240:14–23. doi:10.1016/j.jpeds.2021.09.025.
6. O'Brien SH, Candrilli SD. In the absence of a central venous catheter, risk of venous thromboembolism is low in critically injured children, adolescents, and young adults: evidence from the National Trauma Data Bank. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:251–6. doi:10.1097/PCC.0b013e3181f36bd9.
7. Monagle P, Adams M, Mahoney M, et al. Outcome of pediatric thromboembolic disease: a report from the Canadian Childhood Thrombophilia Registry. *Pediatr Res*. 2000;47:763–6. doi:10.1203/00006450-200006000-00013.
8. Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e737S–e801S. doi:10.1378/chest.11-2308.
9. Chandarajoti K, Liu J, Pawlinski R. The design and synthesis of new synthetic low-molecular-weight heparins. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1135–45. doi:10.1111/jth.13312.
10. Ko RH, Michieli C, Lira JL, et al. FondaKIDS II: long-term followup data of children receiving fondaparinux for treatment of venous thromboembolic events. *Thromb Res*. 2014;134:643–7. doi:10.1016/j.thromres.2014.07.026.
11. O'Brien SH, Yee DL, Lira J, et al. UNBLOCK: an open-label, dose-finding, pharmacokinetic and safety study of bivalirudin in children with deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*. 2015;13:1615–22. doi:10.1111/jth.13057.
12. Ansell J, Hirsh J, Poller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(3 Suppl):204S–33S. doi:10.1378/chest.126.3_suppl.204S.
13. Raskob GE, Büller HR, Segers A. Edoxaban for cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018;379(1):95–96. doi:10.1056/NEJMc1806646.

14. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, 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.
15. McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411–21. doi:10.1111/jth.14662.
16. Verso M, Munoz A, Bauersachs R, et al. Effects of concomitant administration of anticancer agents and apixaban or dalteparin on recurrence and bleeding in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Eur J Cancer.* 2021;148:371–381. doi:10.1016/j.ejca.2021.02.026.
17. Giustozzi M, Agnelli G, Del Toro-Cervera J, et al. Direct oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism associated with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(7):1128–1136. doi:10.1055/s-0040-1712098.
18. Moik F, Posch F, Zielinski C, et al. Direct oral anticoagulants compared to low-molecular-weight heparin for the treatment of cancer-associated thrombosis: Updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;00:1–12. doi:10.1002/rth2.12359.
19. Mulder FI, Bosch FTM, Young AM, et al. Direct oral anticoagulants for treatment of cancer-associated venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2020;136(12):1433–1441. doi:10.1182/blood.2020005819.
20. Attard C, Monagle P, Kubitzka D, et al. The in vitro anticoagulant effect of rivaroxaban in children. *Thromb Res.* 2012;130:804–7. doi:10.1016/j.thromres.2012.07.009.
21. Attard C, Monagle P, Kubitzka D, et al. The in-vitro anticoagulant effect of rivaroxaban in neonates. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25:237–40. doi:10.1097/MBC.0000000000000033.
22. Willmann S, Becker C, Burghaus R, et al. Development of a paediatric population-based model of the pharmacokinetics of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53:89–102. doi:10.1007/s40262-013-0090-5.
23. Kubitzka D, Willmann S, Becka M, et al. Exploratory evaluation of pharmacodynamics, pharmacokinetics and safety of rivaroxaban in children and adolescents: an EINSTEIN-Jr phase I study. *Thromb J.* 2018;16:31. doi:10.1186/s12959-018-0186-0.
24. Willmann S, Thelen K, Kubitzka D, et al. Pharmacokinetics of rivaroxaban in children using physiologically based and population pharmacokinetic modelling: an EINSTEIN-Jr phase I study. *Thromb J.* 2018;16:32. doi:10.1186/s12959-018-0185-1.
25. Monagle P, Lensing AWA, Thelen K, et al. Bodyweight-adjusted rivaroxaban for children with venous thromboembolism (EINSTEIN-Jr): results from three multicentre, single-arm, phase 2 studies. *Lancet Haematol.* 2019;6:e500–9. doi:10.1016/S2352-3026(19)30161-9.
26. Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e18–27. doi:10.1016/S2352-3026(19)30219-4.
27. Young G, Lensing AWA, Monagle P, et al. Rivaroxaban for treatment of pediatric venous thromboembolism. An EINSTEIN-Jr phase 3 dose-exposure-response evaluation. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1672–85. doi:10.1111/jth.14813.
28. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484–8. doi:10.1182/blood-2002-01-0108.

Поступила в редакцию 25.11.2022

Прошла рецензирование 13.02.2023

Принята в печать 16.02.2023

I.V. Gribkova¹, A.A. Zavyalov²

Exploring the Potential of Rivaroxaban in Children with Cancer: Advantages over Standard Anticoagulants

¹Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, the Russian Federation

²Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, the Russian Federation

Venous thromboembolism (VTE) is a significant complication in pediatric oncology. Besides being the most malignant neoplasm itself, the presence of central venous catheters plays a key role in its development. Current treatment approaches for VTE in children involve the use of “classic” anticoagulants such as unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and vitamin K antagonists (VKA). However, their use presents several challenges, including daily injections (for heparins), drug interactions, and the need for dose adjustment based on dietary vitamin K intake (for VKA). Moreover, strict monitoring is required to maintain therapeutic target levels. These treatment complexities pose greater burdens in pediatric patients compared to adults. Switching to direct oral anticoagulants could simplify the management of pediatric patients with VTE.

The article presents and analyzes the key findings of the EINSTEIN-Junior clinical trial, which aimed to compare the effectiveness and safety of rivaroxaban with standard anticoagulants in children with venous thromboembolism. Furthermore, the article discusses the potential efficacy and safety of rivaroxaban in children with cancer.

Keywords: venous thromboembolic complications; cancer; children; direct oral anticoagulants; rivaroxaban

For citation: Gribkova IV, Zavyalov AA. Exploring the potential of rivaroxaban in children with cancer: advantages over standard anticoagulants. *Voprosy Onkologii.* 2023;69(3):399–405. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-3-399-405

Сведения об авторах

**Грибкова Ирина Владимировна*, канд. биол. наук, вед. науч. сотр. отдела организации здравоохранения ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 115088, Москва, Шарикоподшипниковская улица, д. 9; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>, eLibrary SPIN-код 1559-3870, тел.: +7(495)530-12-89, igribkova@yandex.ru.

Завьялов Александр Александрович, д-р мед. наук, проф., руководитель Онкологического Центра ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И.Бурназяна ФМБА России, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, 23; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, eLibrary SPIN-код: 5087-2394, тел.: +7(495)530-12-89, AZAV06@mail.ru.

**Gribkova Irina Vladimirovna*, PhD (Bio.), Leading Researcher of the department of healthcare organization, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, 9 Sharikopodshipnikovskaya Street, Moscow, 115088, Russia, tel.: +7(916) 078-73-90, +7 (495) 530-12-89, email: igribkova@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7757-318X>, eLibrary SPIN-код 1559-3870.

Aleksander Alexandrovich Zavyalov, DSc (Med.), Prof., Head of the Cancer Center of the Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, 23 Marshala Novikova St., Moscow, 123098, tel.: +7 (495) 530-12-89, email: AZAV06@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>, eLibrary SPIN-код 5087-2394.