

Венозные тромбоэмболические осложнения у пациентов с онкологическими заболеваниями: как мы применяем в практике последние рекомендации профессиональных сообществ

Селиверстов Е.И.

д.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии № 1 ИХ

главный научный сотрудник, отдел фундаментальных и прикладных исследований в сердечно-сосудистой
хирургии ИХ

Дисклеймер

- Доклад подготовлен при поддержке компании Pfizer
- Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. По некоторым аспектам мнение автора может отличаться от официальной позиции компании Pfizer
- Данные материалы соответствуют всем применимым стандартам. Компания Pfizer не несет ответственности за правильность указания и корректное цитирование автором литературных источников
- О всех нежелательных явлениях, возникших во время лечения, сообщено своевременно
- Pfizer не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению
- В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающийся в данной презентации, могут различаться.
- Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями

Служба медицинской информации: Medinfo.Russia@Pfizer.com

Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer в России: www.pfizermedinfo.ru

Возможен поиск научных документов по ключевым словам на русском языке

Варианты развития ТГВ у онкологических пациентов

- Диагностированное онкологическое заболевание, на фоне которого развивается тромбоз глубоких вен
- У пациента выявлен тромбоз глубоких вен, спустя некоторое время выявляют онкологию

Особенности онкоассоциированных ВТЭО

- Заболеваемость ВТЭО выше в первый год наблюдения, чем во второй год
- Наличие метастатического процесса – ведущий предиктор развития ВТЭО
- ВТЭО – самый значимый предиктор снижения выживаемости онкопациентов
- Увеличивает вероятность развития ВТЭО
 - Пожилой возраст
 - Анамнез ВТЭО
 - Ожирение
 - Хронические заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем
 - ХЗВ

■ Chew H. K. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers //Archives of internal medicine. – 2006. – Т. 166. – №. 4. – С. 458-464.

■ Yu Y. B. et al. A nation-wide analysis of venous thromboembolism in 497,180 cancer patients with the development and validation of a risk-stratification scoring system //Thrombosis and haemostasis. – 2012. – Т. 108. – №. 08. – С. 225-235.

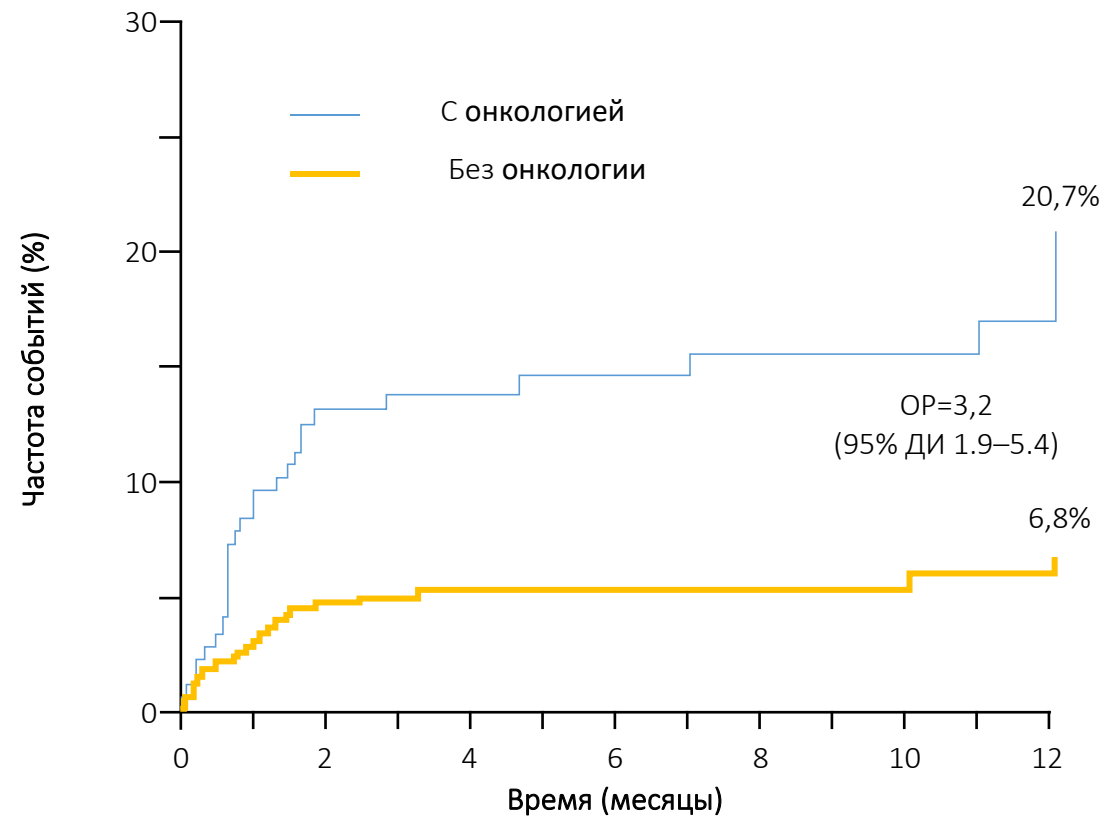
Риск онкоассоциированных ВТЭО

- Тип опухоли, стадия
- Анатомические факторы
- Факторы, характерные для пациента (ВТЭО в анамнезе, ожирение, тромбофилия и т.д.)
- Методы лечения

- Blom J. W. et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis //Jama. – 2005. – Т. 293. – №. 6. – С. 715-722..
- Srikanthan A. et al. Large retroperitoneal lymphadenopathy as a predictor of venous thromboembolism in patients with disseminated germ cell tumors treated with chemotherapy //Journal of Clinical Oncology. – 2015. – Т. 33. – №. 6. – С. 582-587..
- Greco P. S. et al. Incidence and timing of thromboembolic events in patients with ovarian cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy //Obstetrics & Gynecology. – 2017. – Т. 129. – №. 6. – С. 979-985.
- Khorana A. A. et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients //Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. – 2007. – Т. 110. – №. 10. – С. 2339-2346.

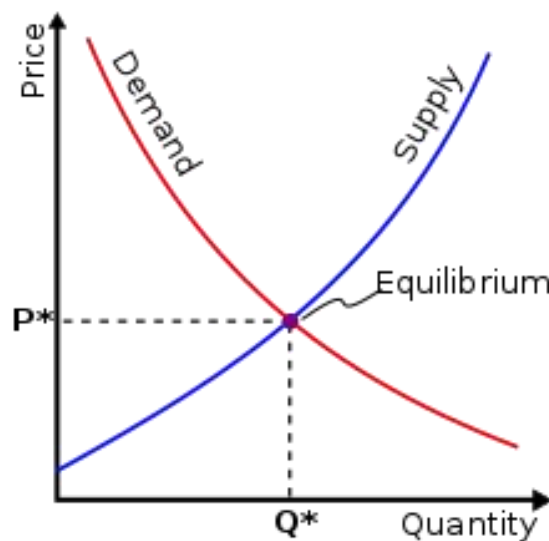
Рак и рецидив ВТЭО

Рецидив ВТЭО



Лечение ВТЭО в 2024 г.

- В целом все давно понятно – назначай антикоагулянты, не ошибешься
- Если все так просто – почему регулярно появляются новые и новые рекомендации по ВТЭО?



Кто отметил в последние годы на ниве ВТЭО

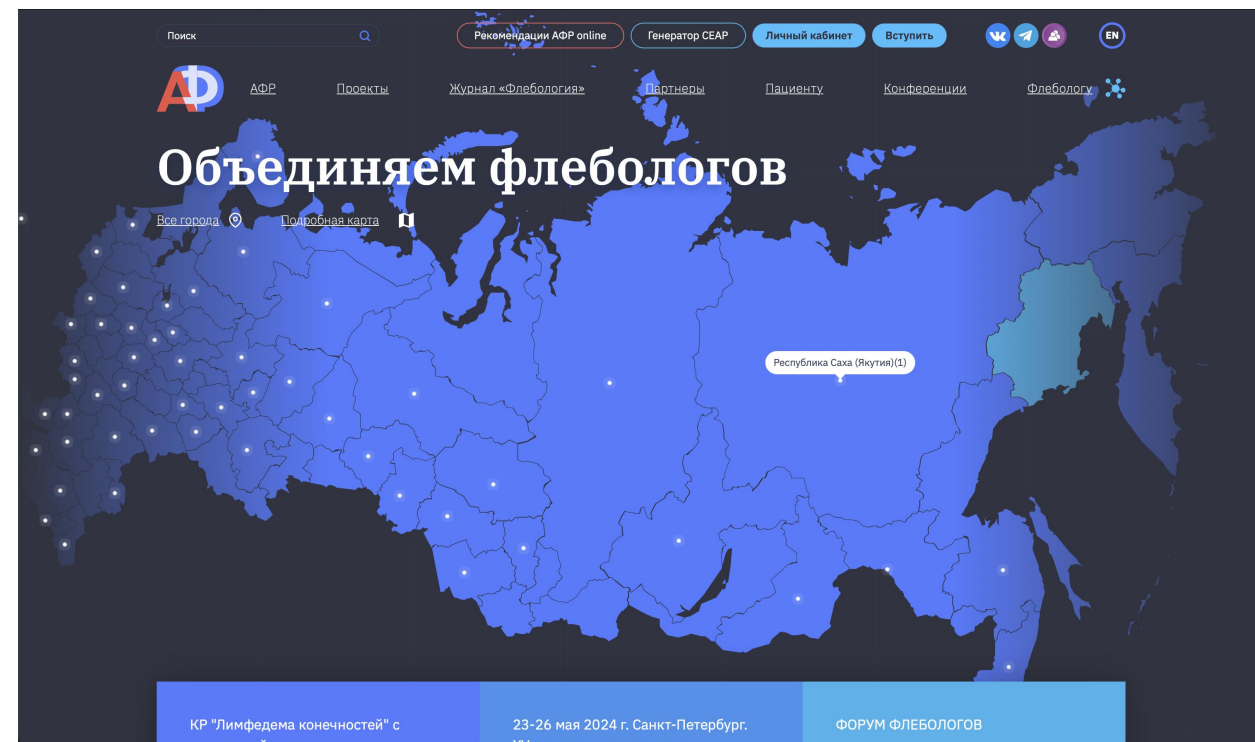
- Гематологи (American Society of Hematology, 2018, 2021 (онко))
- Онкологи (NCCN, 2023; RUSSCO, 2023; ASCO, 2021)
- Сосудистые хирурги (ESVS, 2021 (только ТГВ!))
- Кардиологи (European Society of Cardiology, 2019)
- Организаторы (NICE, 2020)
- АССР, 2021

Профилактика, диагностика и лечение тромбоза глубоких вен. Рекомендации российских экспертов

© Е.И. СЕЛИВЕРСТОВ, К.В. ЛОБАСТОВ, Е.А. ИЛЮХИН, Т.В. АПХАНОВА, Р.В. АХМЕТЗЯНОВ, И.Ф. АХТЯМОВ, В.Е. БАРИНОВ, А.С. БАХМЕТЬЕВ, М.В. БЕЛОВ, С.А. БОБРОВ, С.А. БОЖКОВА, Р.А. БРЕДИХИН, В.А. БУЛАТОВ, Т.В. ВАВИЛОВА, А.В. ВАРДАНЯН, Н.А. ВОРОБЬЕВА, Е.К. ГАВРИЛОВ, С.Г. ГАВРИЛОВ, В.И. ГОЛОВИНА, А.С. ГОРИН, О.В. ДЖЕНИНА, С.В. ДИАНОВ, О.И. ЕФРЕМОВА, В.В. ЖУКОВЕЦ, М.Н. ЗАМЯТИН, И.А. ИГНАТЬЕВ, Р.Е. КАЛИНИН, А.А. КАМАЕВ, О.А. КАПЛУНОВ, Г.Н. КАРИМОВА, А.А. КАРПЕНКО, А.Р. КАСИМОВА, О.В. КАТЕЛЬНИЦКАЯ, И.И. КАТЕЛЬНИЦКИЙ, С.Е. КАТОРКИН, Р.И. КНЯЗЕВ, Т.В. КОНЧУГОВА, С.С. КОПЕНКИН, А.П. КОШЕВОЙ, П.Ф. КРАВЦОВ, А.Ю. КРЫЛОВ, Д.Б. КУЛЬЧИЦКАЯ, Л.А. ЛАБЕРКО, И.С. ЛЕБЕДЕВ, Д.А. МАЛАНИН, А.В. МАТЮШКИН, Н.Д. МЖАВАНАДЗЕ, С.В. МОИСЕЕВ, Н.Е. МУШТИН, М.Г. НИКОЛАЕВА, А.В. ПЕЛЕВИН, А.С. ПЕТРИКОВ, М.А. ПИРАДОВ, Ж.М. ПИХАНОВА, И.В. ПОДДУБНАЯ, О.Я. ПОРЕМБСКАЯ, М.П. ПОТАПОВ, А.В. ПЫРЕГОВ, А.П. РАЧИН, О.В. РОГАЧЕВСКИЙ, Ю.В. РЯБИНКИНА, С.В. САПЕЛКИН, И.Н. СОНЬКИН, В.В. СОРОКА, С.А. СУШКОВ, И.В. СЧАСТЛИВЦЕВ, Р.М. ТИХИЛОВ, А.А. ТРЯКИН, А.А. ФОКИН, В.Э. ХОРОНЕНКО, М.В. ХРУСЛОВ, А.Б. ЦАТУРЯН, А.Н. ЦЕД, М.А. ЧЕРКАШИН, А.В. ЧЕЧУЛОВА, С.Г. ЧУЙКО, ШИМАНКО А.И., Р.Г. ШМАКОВ, И.С. ЯВЕЛОВ, М.Н. ЯШКИН, А.И. КИРИЕНКО, И.А. ЗОЛОТУХИН, Ю.М. СТОЙКО, И.А. СУЧКОВ

РЕЗЮМЕ

Рекомендации разработаны в соответствии с требованиями Министерства здравоохранения Российской Федерации



<https://phlebounion.ru>.



Длительность лечения

- У пациента с установленным онкологическим диагнозом с активным раком и наличием ТГВ/ТЭЛА рекомендуется проведение антикоагулянтной терапии на протяжении не менее 6 мес. АКТ, до тех пор, пока онкологический процесс не будет излечен, с последующей оценкой баланса риска и пользы продления антикоагуляции
- У пациента с активным раком рекомендуются рассмотреть продление антикоагулянтной терапии сверх 6 мес. до полного излечения заболевания

УДД 1 УУР А

Какие антикоагулянты применять?

- В качестве начальной и длительной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТГВ/ТЭЛА рекомендуется отдавать предпочтение НМГ вместо АВК
- В качестве начальной и длительной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТГВ/ТЭЛА рекомендуется отдавать предпочтение ПОАК вместо АВК
- **УДД 1 УУР А**

Антикоагулянтная терапия: ПОАК

Данные регистрационных исследований препаратов:

- EINSTEIN DVT
- AMPLIFY
- HOKUSAI-VTE
- RE-COVER
- Снижение риска рецидива ВТЭО на 35%
- Риски кровотечений и летальных исходов сопоставимы

Субанализ AMPLIFY у онкологических пациентов

Из 5395 пациентов, рандомизированных в исследование AMPLIFY, исходно

- 169 (3,1%) имели диагноз активного рака;
- 365 (6,8%) имели рак в анамнезе;
- 4861 (90,1%) не имели признаков онкологического заболевания при включении или в анамнезе

	Рецидив ВТЭ/смерть от ВТЭ		Большое кровотечение	
	Апиксабан	Эноксапарин/ варфарин	Апиксабан	Эноксапарин/ варфарин
Активный рак, % (n/N)	3,7 (3/81)	6,4 (5/78)	2,3 (2/87)	5,0 (4/80)
ОР (95% ДИ)	0,56 (0,13–2,37)		0,45 (0,08–2,46)	
Рак в анамнезе, % (n/N)	1,1 (2/179)	6,3 (11/175)	0,5 (1/184)	2,8 (5/179)
ОР (95% ДИ)	0,17 (0,04–0,78)		0,20 (0,02–1,65)	
Активный рак или рак в анамнезе, % (n/N)	1,9 (5/260)	6,3 (16/253)	1,1 (3/271)	3,5 (9/259)
ОР (95% ДИ)	0,30 (0,11–0,82)		0,32 (0,09–0,16)	
Нет активного рака или рака в анамнезе, % (n/N)	2,3 (54/2349)	2,3 (55/2382)	0,5 (12/2405)	1,7 (40/2430)
RR (95% ДИ)	0,99 (0,69–1,44)		0,30 (0,16–0,58)	
Различия между популяциями <i>p</i> для взаимодействия	0,07		0,83	

НМГ и онкоассоциированный ТГВ

- Только 37% пациентов используют НМГ в течение длительного времени
- Медиана продолжительности терапии у них 3,3 мес.

Какие антикоагулянты применять?

- В качестве начальной и длительной терапии у пациентов с онкологическими заболеваниями и ТГВ/ТЭЛА рекомендуется отдавать предпочтение апиксабану, ривароксабану, эдоксабану вместо НМГ

УДД 1 УУР В

Антикоагулянтная терапия: ПОАК и НМГ

Появились данные рандомизированных клинических исследований:

- Select-D
- Hokusai VTE Cancer Investigators
- ADAM VTE trial
- CARAVAGGIO

The ADAM VTE trial

Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial

Robert D. McBane II^{1,2,3} | Waldemar E. Wysokinski^{1,2,3} | Jennifer G. Le-Rademacher⁴ | Tyler Zemla⁴ | Aneel Ashrani^{1,2} | Alfonso Tafur⁵ | Usha Perepu⁶ | Daniel Anderson⁷

	Apixaban (N = 145)	Dalteparin (N = 142)	Hazard ratio (95% CI)	P value
Primary safety endpoint				
Major bleed	0 (0.0)	2 (1.4)	0.0 (0.0-)	.138
Secondary safety endpoint				
Bleeding n (%)				
Clinically relevant non-major bleed	9 (6.2)	7 (4.2)		
Major plus CRNMB	9 (6.2)	9 (6.3)		.8816
Secondary efficacy endpoint*				
Venous thromboembolism n (%)	1 (0.7%)	9 (6.3%)	0.099 (0.013-0.78)	.0281
Pulmonary embolism	0 (0.0)	1 (0.7%)		
Lower extremity DVT	0 (0.0)	4 (2.8%)		
Upper extremity DVT	0 (0.0)	2 (1.4%)		
Splanchnic VT	0 (0.0)	2 (1.4%)		
Cerebral VT	1 (0.7%)	0 (0.0%)		
Arterial thrombosis n (%)	1 (0.7%)	1 (0.7%)		
Mortality n (%)	23 (16)	15 (11)		.3078

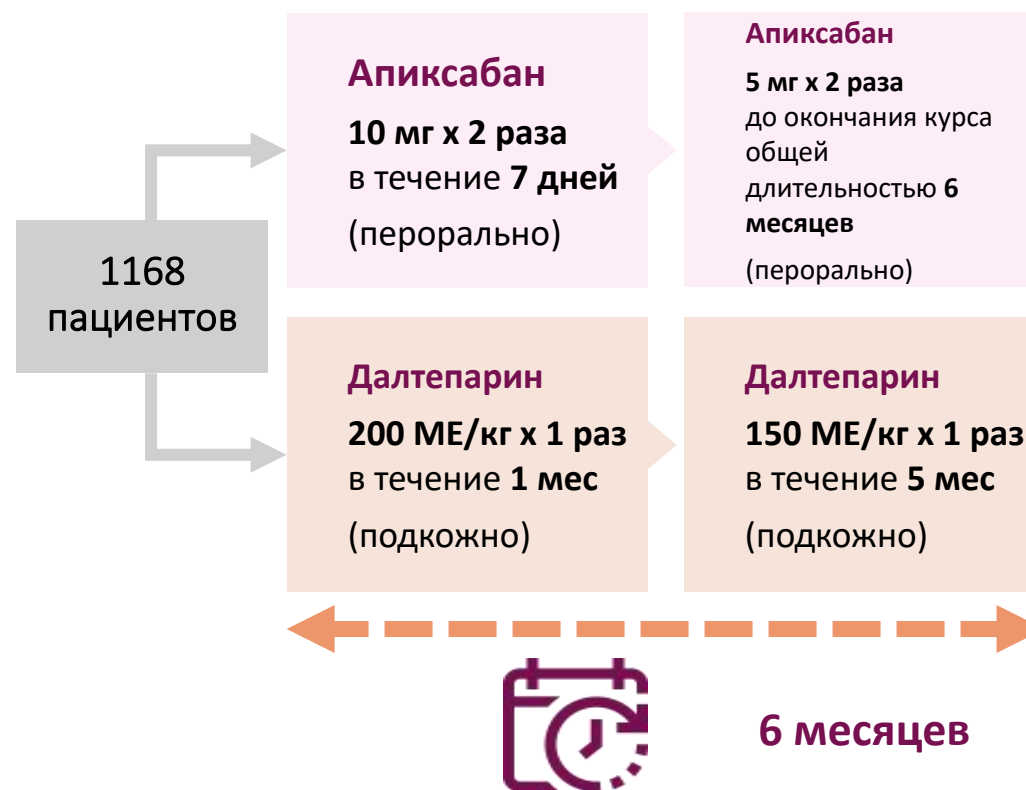
- Сравнение апиксабана и дальтепарина
- Критерии эффективности: большое кровотечение и рецидив ВТЭО
- 287 пациентов
- 66% с метастатическими формами рака
- 74% получают химиотерапию

Апиксабан ассоциировался с более низким риском больших кровотечений и рецидивов ВТЭ по сравнению с НМГ при лечении тромбозов у онкопациентов.

Апиксабан и онкопациенты: исследование CARAVAGGIO

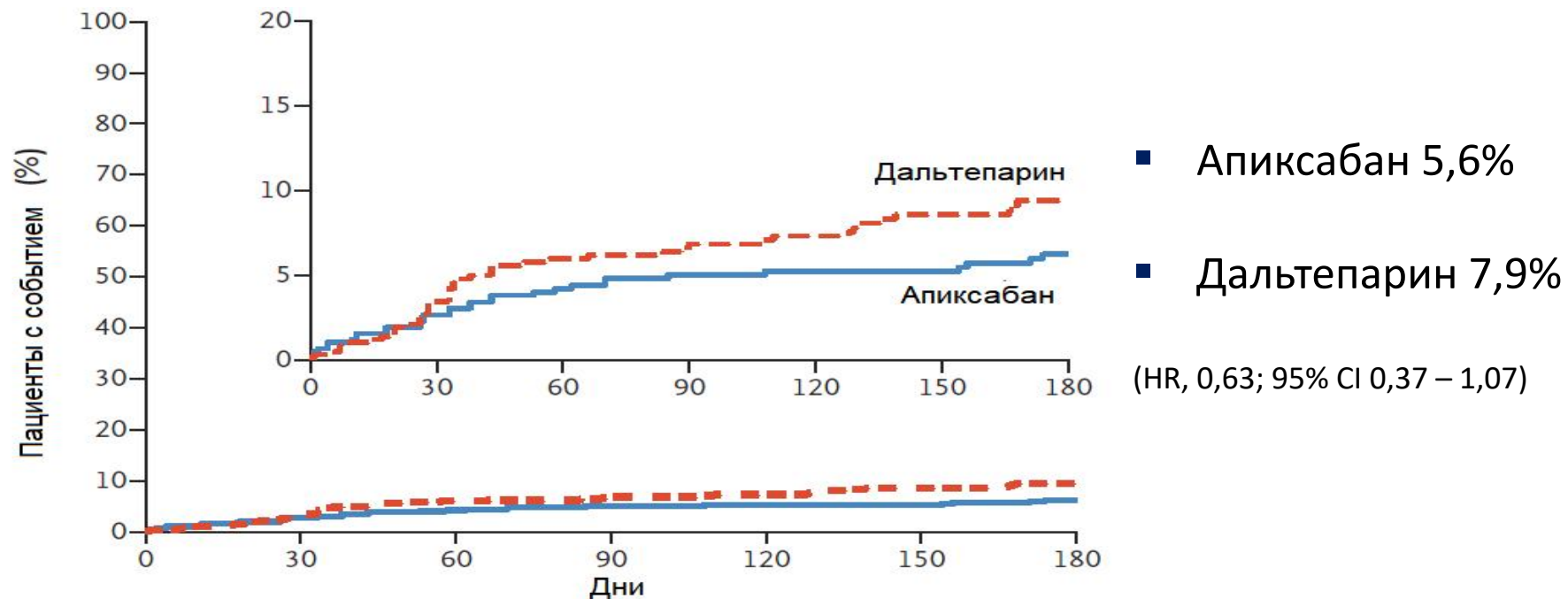
+ Критерии включения:

- Возраст ≥ 18 лет
- Впервые диагностированный, объективно подтвержденный:
 - симптоматический или проксимальный ТГВ н/к
 - симптоматическая ТЭЛА
 - ТЭЛА сегментарных или более проксимальных легочных артерий
- Любой тип рака (кроме базально-клеточной или плоскоклеточной карциномы кожи, первичного рака мозга или с метастазами в спинной мозг и острой лейкемии)



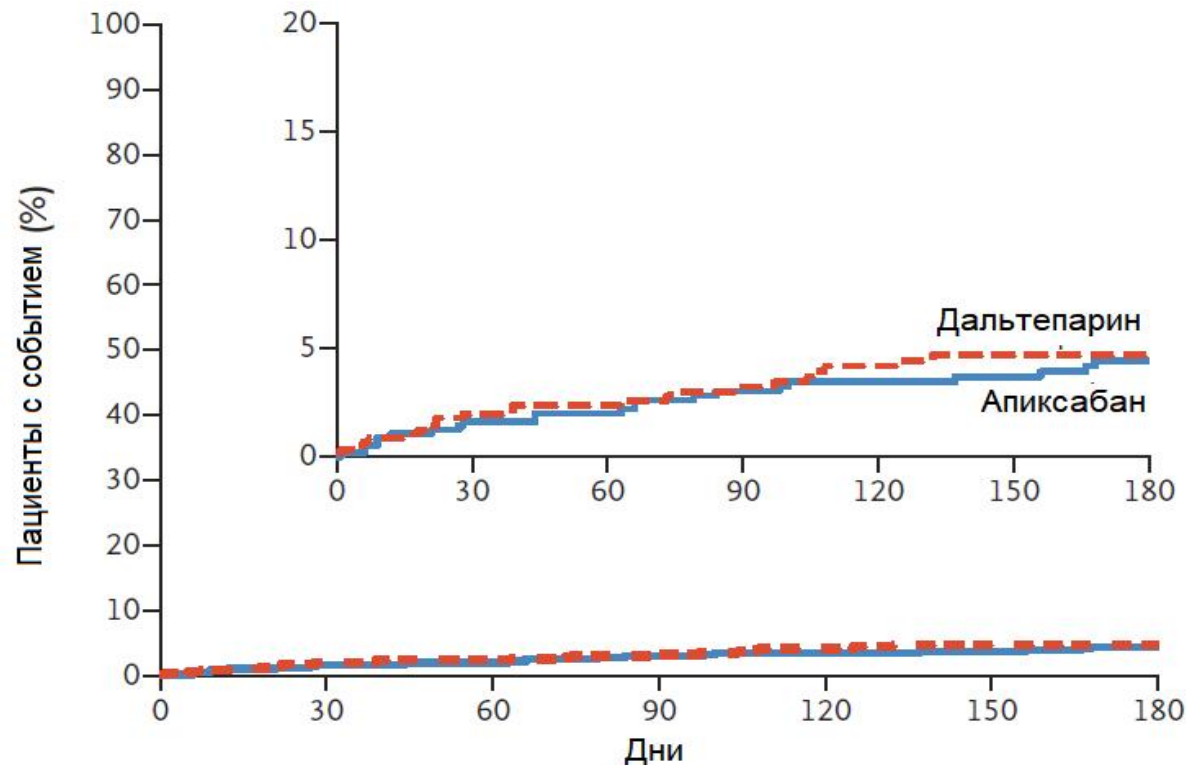
Исследование CARAVAGGIO

Оценка эффективности: рецидив ВТЭО



Исследование CARAVAGGIO

Оценка безопасности: большие кровотечения



- Апиксабан 3,8%
 - Дальтепарин 4,0%
- (HR 0,82; 95% CI 0,40- 1,69)

Субанализ кровотечений из желудочно-кишечного тракта

Кровотечение	Апиксабан n=576	Далтепарин n=579
Большие кровотечения (все)	22 (3,8%)	23 (4,0%)
Большие кровотечения		
ЖКТ-кровотечения	11	10
▪ из верхних отделов ЖКТ	5	6
▪ из нижних отделов ЖКТ	6	4
Клинически значимые кровотечения		
ЖКТ-кровотечения	11	15
▪ из верхних отделов ЖКТ	2	8
▪ из нижних отделов ЖКТ	9	7

Эликвис и противоопухолевая терапия

	Апиксабан (N = 576)	Далтепарин (N = 579)		ОР	95% ДИ
Эффективность, n (%)					
Рецидив ВТЭО	32 (5,6)	46 (7,9)		0,63	0,37–1,07
Рецидив ТГВ	13 (2,3)	15 (2,6)		0,87	0,34–2,21
Рецидив ТЭЛА	19 (3,3)	32 (5,5)		0,54	0,29–1,03
Безопасность, n (%)					
Большие кровотечения	22 (3,8)	23 (4,0)		0,82	0,40–1,69
Вторичные конечные точки, n (%)					
Рецидив ВТЭО или БК	51 (8,9)	66 (11,4)		0,70	0,45–1,07
КЗНБ-кровотечения	52 (9,0)	35 (6,0)		1,42	0,88–2,30
БК или КЗНБ-кровотечения	70 (12,2)	56 (9,7)		1,16	0,77–1,75
Смерть от всех причин	135 (23,4)	153 (26,4)		0,82	0,62–1,09
Бессобытийная выживаемость	422 (73,3)	397 (68,6)		1,36	1,05–1,76

0,00 0,50 1,00 1,50 2,00 2,50

Лучше апиксабан

Частота рецидивов ВТЭО и больших кровотечений в группах были сравнимы

Эликвис и противоопухолевая терапия

	Пациенты, получавшие противоопухолевые препараты (n, %)	Пациенты, не получавшие противоопухолевые препараты (n, %)		ОР	95% ДИ
Апиксабан					
Рецидив ВТЭО	20 (6,0)	12 (5,0)		1,14	0,55–2,38
БК	12 (3,6)	10 (4,2)		0,79	0,34–1,82
Летальный исход	74 (22,0)	61 (25,4)		0,71	0,51–1,00
Далтепарин					
Рецидив ВТЭО	24 (7,2)	22 (8,9)		0,71	0,40–1,28
БК	16 (4,8)	7(2,8)		1,78	0,66–4,79
Летальный исход	87 (26,2)	66 (6,0)		0,85	0,62–1,18
			0,00 1,00 2,00 3,00 4,00 5,00 6,00		

Не было зарегистрировано различий в частоте рецидивов ВТЭО, БК или летальных исходов в подгруппах пациентов, принимавших и не принимавших противоопухолевые препараты совместно с антикоагулянтной терапией

Результаты РКИ: ПОАК и онкотромбозы

	SELECT-D		ADAM VTE		CARRAVAGIO	
	РИВА	ДАЛ	АПИ	ДАЛ	АПИ	ДАЛ
Рецидив ВТЭО %	4,0	11,0	0,7	6,3	5,6	7,9
Большое кровотечение %	6,0	4,0	0	1,4	3,8	4,0
Большое кровотечение из ЖКТ %	3,9	2,0	н/д	н/д	1,9	1,7
НБКЗ кровотечение %	13,0	4,0	6,2	4,2	9,0	6,0
Летальность %	25,0	30,0	16,0	11,0	23,4	26,4

- Лобастов К. В., Счастливцев И. В. Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбозмболических осложнений у онкологических больных //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – №. 2.

Результаты РКИ: ПОАК и онкотромбозы

	SELECT-D		ADAM VTE		CARRAVAGIO	
	РИВА	ДАЛ	АПИ	ДАЛ	АПИ	ДАЛ
Рецидив ВТЭО %	4,0	11,0	0,7	6,3	5,6	7,9
Большое кровотечение %	6,0	4,0	0	1,4	3,8	4,0
Большое кровотечение из ЖКТ %	3,9	2,0	н/д	н/д	1,9	1,7
НБКЗ кровотечение %	13,0	4,0	6,2	4,2	9,0	6,0
Летальность %	25,0	30,0	16,0	11,0	23,4	26,4

- Лобастов К. В., Счастливцев И. В. Актуальный статус прямых оральных антикоагулянтов при лечении венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16. – №. 2.

Апиксабан и онкопациенты: CARAVAGGIO

- Апиксабан показал отличные результаты в РКИ
- Необходима проверка повседневной практикой

Что говорит практика



Review Article

Fatal pulmonary embolism or bleeding in patients with venous thromboembolism: implications of real-life data

Manuel Monreal^{a,*}

^a Department of Internal Medicine, Hospital de Badalona Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

- Использование антикоагулянтов согласно клиническим рекомендациям может приводить к большему числу смертей от больших кровотечений, чем от ТЭЛА
- Необходимы особые исследования, поскольку в настоящее время клинические рекомендации базируются только на данных РКИ, в которых не участвуют пациенты с повышенным риском кровотечений

Что говорит практика



Review Article

Fatal pulmonary embolism or bleeding in patients with venous thromboembolism: implications of real-life data

Manuel Monreal^{a,*}

^a Department of Internal Medicine, Hospital de Badalona Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Факторы риска смерти от ТЭЛА в течение 3 месяцев

- Массивная ТЭЛА
- Иммобилизация неврологического пациента
- Возраст более 75 лет
- Рак

Что говорит практика



Review Article

Fatal pulmonary embolism or bleeding in patients with venous thromboembolism: implications of real-life data

Manuel Monreal^{a,*}

^a Department of Internal Medicine, Hospital de Badalona Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain

Факторы риска смерти от кровотечения в течение 3 месяцев

- Возраст более 75 лет
- Метастатический рак
- Недавняя иммобилизация
- Недавнее большое кровотечение
- Изменение ПТВ
- Число тромбоцитов менее $<100,000/L$
- КК менее <30 мл/мин
- Анемия
- Дистальный ТГВ

Реальная клиническая практика применения Эликвиса у онкопациентов

Источники

- базы данных страховых компаний США

Количество пациентов

- 14 086

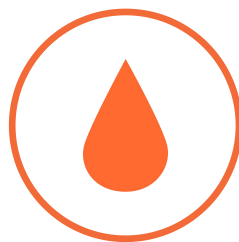
Терапия

- Аликсабан – 3393
- НМГ – 6108
- Варфарин – 4585

Оцениваемые показатели

- Частота ВТЭО
- Частота кровотечений
- Приверженность терапии

Реальная клиническая практика применения Эликвиса у онкопациентов



РИСК БОЛЬШОГО
КРОВОТЕЧЕНИЯ

-38%

95% ДИ 0,47–0,80



РИСК РЕЦИДИВА ВТЭ

-41%

95% ДИ 0,47–0,75



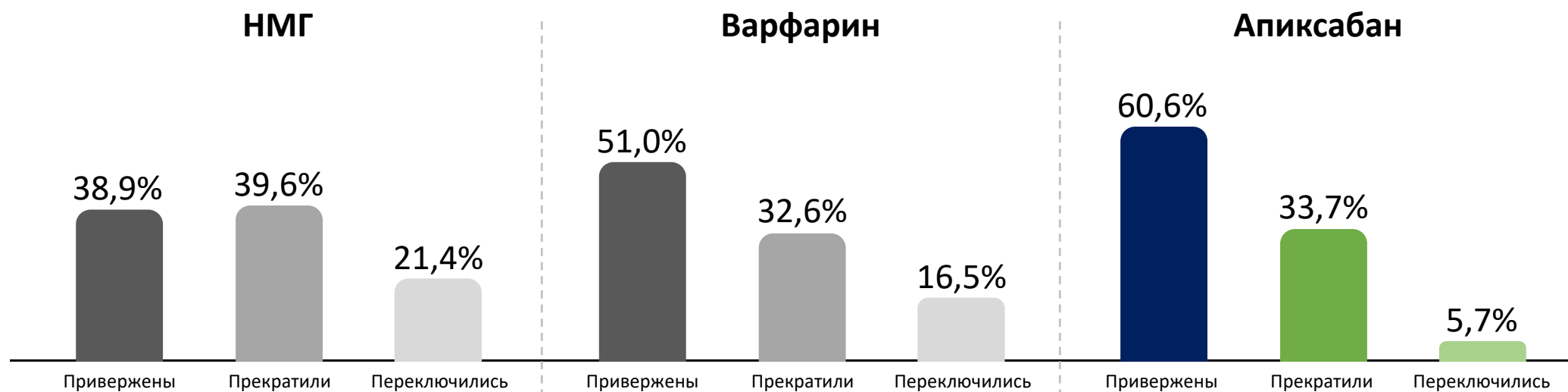
РИСК ВЧК

-85%

95% ДИ 0,05–0,43



Приверженность терапии



Обзор рекомендаций

по ведению пациентов с онкоассоциированным тромбозом:

- ASCO (American Society of Clinical Oncology)
 - ITAC (The International Initiative on Thrombosis in Cancer, France)
 - ISTH (The International Society of Thrombosis and Hemostasis)
 - NCCN (National Comprehensive Cancer Network)
 - SEOM (The Spanish Society of Medical Oncology)
-
- Анализ результатов 4 РКИ
 - ПОАК не уступают дальтепарину по частоте рецидивов ВТЭО и больших кровотечений
 - Чаще кровотечения развивались у пациентов с опухолями ЖКТ, при использовании ривароксабана и эдоксабана
 - В отличие от них применения апиксабана не было связано с повышенным риском кровотечения по сравнению с дальтепаринном

Рекомендации АССР 2021: обновление

- У пациентов с онкоассоциированным тромбозом – предпочтительно использовать ПОАК (сильная рекомендация, средний уровень доказательности)

Ремарка:

- Эдоксабан и ривароксабан ассоциировались с более высоким риском желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с НМГ у пациентов с опухолями ЖКТ, а апиксабан – нет
- Апиксабан или НМГ могут быть предпочтительными у пациентов с раком ЖКТ

Пациенты, для которых АКТ не имеет преимуществ

- Терминальные пациенты, находящиеся в хосписе
- Минимальная продолжительность жизни
- Бессимптомный ТГВ с высоким риском большого кровотечения

Профилактика ВТЭО у пациентов онкологического профиля

- Госпитализированным пациентам с онкологическим заболеванием показана фармакологическую профилактику ВТЭО
- Ее объем определяет оценка риска ВТЭО, геморрагических осложнений
- В качестве антикоагулянтов следует использовать НМГ или фондапаринукс натрия
- Следует проводить в пред-, послеоперационном периодах, и после выписки до 4-х недель

Профилактика ВТЭО у пациентов, получающих противоопухолевое лечение

- Рутинное проведение антикоагулянтной профилактики ВТЭО у пациентов не требуется
- У пациентов высокого риска развития ВТЭО следует использовать антикоагулянты

УДД 1 УУР А

Благодарю за внимание