Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова

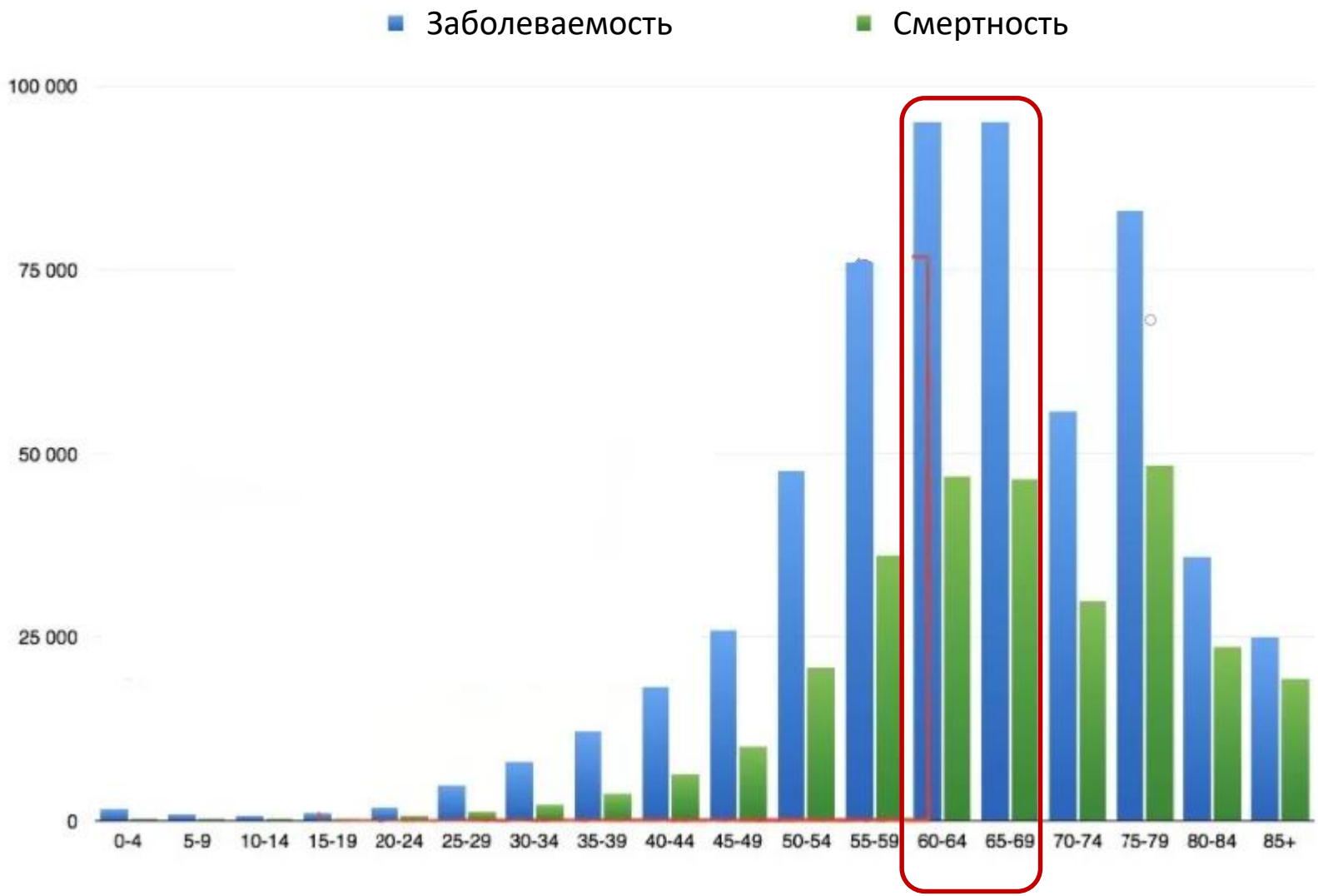
Линчак Р.М.

Канцерассоциированные тромбозы.

Что должен знать терапевт?

Брянск, 16 апреля 2021 г.

Онкологические заболевания и возраст

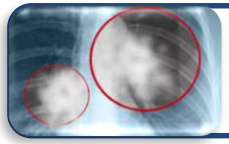


Онкологические заболевания и тромбозы. Основные факты:

- Средний возраст постановки диагноза NEO в РФ – 64,5 лет;
- На диспансерном учете в РФ в 2018 г. состояло 3,7 млн. человек;
- Онкология – вторая причина смертности населения в мире;
- Тромбозы и эмболии – вторая по частоте причина смерти у онкологических больных;
- ~ 10% тромбозов у лиц старше 45 лет ассоциированы с онкопатологией;
- Рецидивы ВТЭО у онкологических б-х встречаются в 2,8 раза чаще, чем без онкологии, а частота кровотечений выше в 3,1 раза

Сушинская Т.В. И др. ОНКОЛОГИЯ. ЖУРНАЛ им. П.А. ГЕРЦЕНА. 2018; 4: 64-72
Prandoni P et al, Blood 2002;100:3484–3488

Основные факторы риска тромбоза у онкологических пациентов :

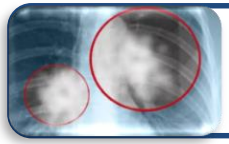


Связанные с опухолью

- **локализация и гистологический тип опухоли** (рак поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, миелома, лимфома);
- **стадия** (поздняя);
- **длительность заболевания** (< 3 мес.);
- **биомаркеры** (высокий уровень Д-димера, Р-селектина, СРБ, ТФ)

Сомонова О.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 668–677.

Основные факторы риска тромбоза у онкологических пациентов :



Связанные с опухолью

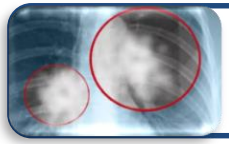
- **локализация и гистологический тип опухоли** (рак поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, миелома, лимфома);
- **стадия** (поздняя);
- **длительность заболевания** (< 3 мес.);
- **биомаркеры** (высокий уровень Д-димера, Р-селектина, СРБ, ТФ)

Связанные с пациентом

- **возраст** > 40 лет
- **ИМТ** ≥35 кг / м2
- **постельный режим** (> 3-х суток)
- **ВТЭО в анамнезе**
- **ХСН, ДН**
- **ИМ, инсульт** в анамнезе
- **Катетер** в центральной вене
- **беременность** и ближ-й п/родовый период
- **контрацептивы**
- **сдавление вен** (опухолью и др.)

Сомонова О.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 668–677.

Основные факторы риска тромбоза у онкологических пациентов :



Связанные с опухолью

- **локализация и гистологический тип опухоли** (рак поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, миелома, лимфома);
- **стадия** (поздняя);
- **длительность заболевания** (< 3 мес.);
- **биомаркеры** (высокий уровень Д-димера, Р-селектина, СРБ, ТФ)

Связанные с пациентом

- **возраст** > 40 лет
- **ИМТ** ≥35 кг / м2
- **постельный режим** (> 3-х суток)
- **ВТЭО в анамнезе**
- **ХСН, ДН**
- **ИМ, инсульт** в анамнезе
- **Катетер** в центральной вене
- **беременность** и ближ-й п/родовый период
- **контрацептивы**
- **сдавление вен** (опухолью и др.)

Связанные с лечением

- **операция** (лапаротомия или лапароскопия > 30 мин., открытые операции на органах брюшной полости и малого таза);
- **химиотерапия**;
- **лучевая терапия**;
- **катетерассоциированные вмешательства** (центральный, бедренный, периферический венозный катетер

Сомонова О.В. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 668–677.

Тромбопрофилактика у онкологических пациентов:

- **Первичная** (без анамнеза ВТЭО):
  - Амбулаторные пациенты;
  - Госпитализированные пациенты без оперативного вмешательства;
  - Госпитализированные пациенты, которым планируется оперативное вмешательство;
- **Вторичная** (после перенесенного эпизода ВТЭО)

Основы первичной тромбопрофилактики у онкологических пациентов:

Категория пациентов	Показания для тромбопрофилактики	Методы тромбопрофилактики
Амбулаторные пациенты, в т.ч. получающие химиотерапию[1,2]	• Cancer pancreas • Khorana ≥ 3 для лиц, получающих ХТ • Низкий риск кровотечений	○ НМГ ○ ПОАК (пилотные исследования с ксабанами)
Госпитализированные пациенты без хирургического вмешательства[2]		
Госпитализированные пациенты, которым планируется оперативное вмешательство[2]		

1. *2019 Guidelines ISTH. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients*
2. *2018 Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО у онкологических больных*

Шкала Khorana для оценки риска ВТЭО у пациентов, получающих химиотерапию

Факторы риска	Баллы
Локализация опухоли	
— Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
— Высокий риск (легкие, лимфома, кровь, яички, яичники, матка)	1
Количество тромбоцитов в крови перед началом химиотерапии ≥ 350000/мл^3	1
Уровень гемоглобина менее 10 г/дл или использование эритропоэтинов	1
Количество лейкоцитов в крови перед началом химиотерапии > 11000/мл^3	1
Ожирение (индекс массы тела выше 35 кг/м^2)	1
Риск развития ВТЭО за 2—5 мес. (%)	
Высокий риск: сумма баллов ≥ 3	6,7—7,1
Средний риск: сумма баллов 1—2	1,8—2
Низкий риск: сумма баллов 0	0,3—0,8

Основы первичной тромбопрофилактики у онкологических пациентов:

Категория пациентов	Показания для тромбопрофилактики	Методы тромбопрофилактики
Амбулаторные пациенты, в т.ч. получающие химиотерапию[1,2]		
Госпитализированные пациенты без хирургического вмешательства[2]	• Высокий риск ВТЭО (≥ 4 баллов по индивидуальной шкале) • Низкий риск кровотечений	○ НМГ/НФГ ○ Фондапаринукс ○ АВК (редко) ○ Механические способы
Госпитализированные пациенты, которым планируется оперативное вмешательство[2]		

1. *2019 Guidelines ISTH. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients*
2. *2018 Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО у онкологических больных*

Индивидуальная оценка риска ВТЭО у госпитализированных больных

Фактор риска	Число баллов
Активный опухолевый процесс	3
ВТЭО в анамнезе	3
Гиперкоагуляция (фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт или антитела к кардиолипину)	3
Крупная операция (длительностью более 60 минут)	2
Необходимость соблюдения постельного режима, не связанного с операцией	1
Возраст старше 70 лет	1
Продолжение приема гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1
Ожирение (индекс массы тела выше 29 кг/м^2)	1

Примечание. Доказана польза профилактики у больных с суммой баллов ≥4 [3].

Основы первичной тромбопрофилактики у онкологических пациентов:

Категория пациентов	Показания для тромбопрофилактики	Методы тромбопрофилактики
Амбулаторные пациенты, в т.ч. получающие химиотерапию[1,2]		
Госпитализированные пациенты без хирургического вмешательства[2]		
Госпитализированные пациенты, которым планируется оперативное вмешательство[2]	• Всем больным, но ее характер (начало, продолжительность, способ зависит от риска ВТЭО и кровотечений)	○ НМГ/НФГ ○ Механические способы

1. *2019 Guidelines ISTH. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients*
2. *2018 Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению ВТЭО у онкологических больных*

Тромбопрофилактика у онкологических пациентов:

- **Первичная** (без анамнеза ВТЭО):
  - Амбулаторные пациенты;
  - Госпитализированные пациенты без оперативного вмешательства;
  - Госпитализированные пациенты, которым планируется оперативное вмешательство;
- **Вторичная** (после перенесенного эпизода ВТЭО)

Рандомизированные исследования ОАК при канцерассоциированных тробмозах

	CARAVAGGIO Апиксабан	ADAM Апиксабан	HOKUSAI-VTE Эдоксабан	SELECT-D Ривароксабан	CLOT АВК
Рецидив ВТЭ					
ОАК(О)	5,6%	0,7%	7,9%	3,9%	15,8%
Далтепарин (D)	7,9%	6,3%	11,3%	8,9%	8,0%
ОР (95% ДИ); О vs D	0,63 (0,37-1,07)	0,099 (0,013-0,78)	0,71 (0,48-1,06)	0,43 (0,19-0,99)	
Большие кровотечения					
ОАК	3,8%	0%	6,9%	5,4%	3,6%
Далтепарин	4,0%	1,4%	4,0%	3,0%	5,6%
ОР (95% ДИ); О vs D	0,82 (0,40-1,69)	NE	1,77 (1,03-3,04)	1,83 (0,68-4,96)	
Большие ЖКТ кровотечения					
ОАК	1,9%	0%	3,8%	3,9%	NR
Далтепарин	1,7%	0%	1,1%	2,0%	NR
ОР (95% ДИ); О vs D	1,05 (0,44-2,50)	NE	NR	NR	
Смерть о всех причин					
ОАК	23,4%	16%	39,5%	23,6%	40,5%
Далтепарин	26,3%	11%	36,6%	27,6%	38,7%
ОР (95% ДИ); О vs D	0,82 (0,62-1,09)	NR	1,12 (0,92-1,37)	NR	
Продолжительность исследования , мес.	6	6	12	6	6

ОАК – пероральный антикоагулянт; ТГВ –тромбоз глубоких вен; ECOG – шкала оценки статуса состояния у онкологического больного; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт. NR -не сообщалось; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; АВК - антагонист витамина К; ВТЭ - венозная тромбоэмболия; NE - не оценивалось

Young AM, et al. J Clin Oncol 2018;36:2017-23. Raskob GE, et alN Engl J Med 2018;378:615-24. McBane RD, et al. J Thromb Haemost 2020;18:411-21. Lee AY, et al. N Engl J Med, 349 (2) (2003), pp. 146-153. Agnelli G et al. N Engl J Med 2020 Mar 29.

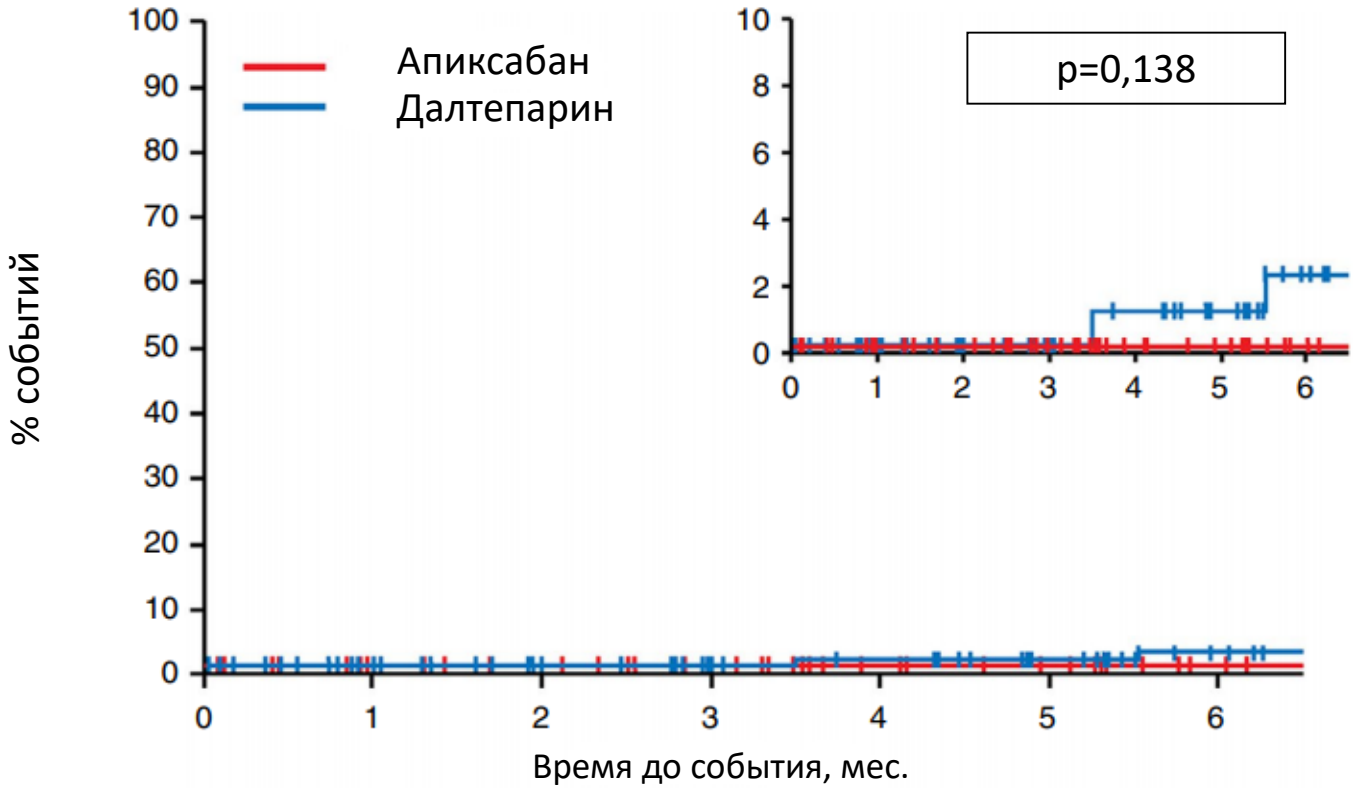
ESC
European Society of Cardiology

2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)

У пациентов с ТЭЛА и онкопатологией следует отдать предпочтение НМГ п/к сообразно весу пациента перед АВК в течение первых 6 мес.	IIa	A
Эдоксабан как альтернатива НМГ в дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудочно-кишечного тракта	IIa	B
Ривароксабан как альтернатива НМГ в дозировках, соответствующих весу пациента, при отсутствии рака желудочно-кишечного тракта	IIa	C
У пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием следует обсуждать пролонгированную антикоагулянтную терапию (> 6 мес.) на неопределенный период или до излечения онкозаболевания	IIa	B
У пациентов с раком ведение случайно обнаруженной ТЭЛА должно осуществляться так же, как и симптомной ТЭЛА при наличии тромбов сегментарных и более проксимальных ветвей легочной артерии	IIa	B

Пилотное исследование ADAM (n=287). Апиксабан vs дальтепарин у онкологических б-х с ВТЭО

Большие кровотечения

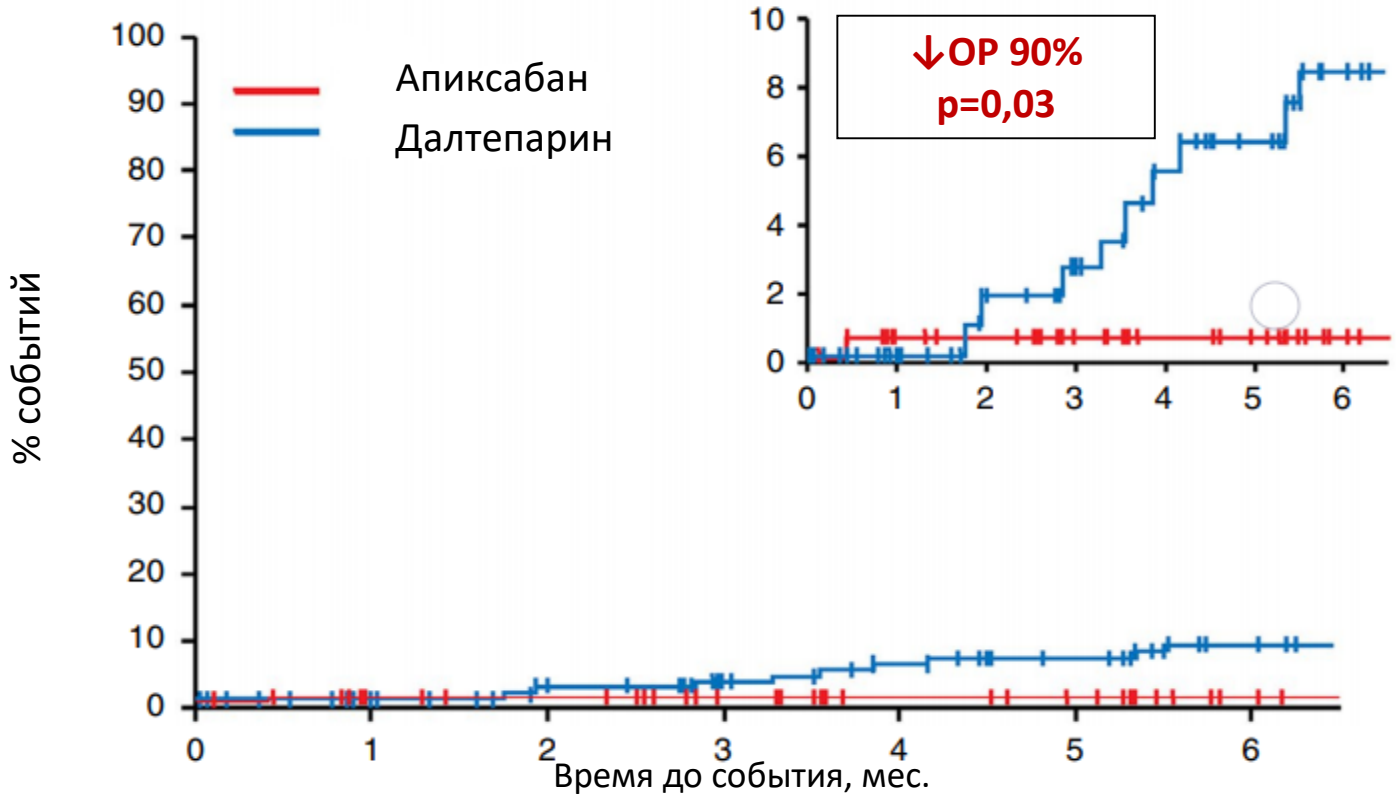


Апиксабан	145	133	125	115	102	96	88	78
Далтепарин	142	123	114	107	100	89	76	64

McBane R. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost. 2020;18:411–421.

Пилотное исследование ADAM (n=287). Апиксабан vs дальтепарин у онкологических б-х с ВТЭО

Рецидив ВТЭО



Апиксабан	145	133	126	118	106	102	93	83
Далтепарин	142	124	116	107	97	88	75	65

McBane R. et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. J Thromb Haemost. 2020;18:411–421.

Исследование CARAVAGGIO. Дизайн. Апиксабан vs дальтепарин у онкологических б-х с ВТЭО

Критерии включения:

- Взрослые пациенты ≥ 18 years
- Впервые диагностированный, проксимальный ТГВ нижних конечностей или симптомная ТЭЛА
- Любой тип рака (кроме базально-клеточной или скваматозно-клеточной карциномы кожи, первичная опухоль мозга или внутримозговые метастазы или острая лейкемия)

R

N=1168

Апиксабан 10 мг х 2 в течение 7 дней → **Апиксабан 5 мг х 2 в течение 6 месяцев**

Далтепарин 200 IU/кг х 1 раз в течение 1 месяца → **Далтепарин 150 IU/кг х 1 раз в течение 5 месяцев**

Agnelli G et al. N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

Исследование CARAVAGGIO. Клиническая характеристика пациентов

	Apixaban N=576	Далтепарин N=579
Средний возраст (лет)	67.2 (11.3)	67.2 (10.9)
Мужской пол, (%)	292 (50.7)	276 (47.7)
ТЭЛА с или без ТГВ	304 (52.8)	334 (57.7)
ТГВ	272 (47.2)	245 (42.3)
Симптомный ТГВ или ТЭЛА	460 (79.9)	465 (80.3)
Случайно выявленные ТГВ или ТЭЛА*	**116 (20.1)**	**114 (19.7)**
Активный рак количество (%)	559 (97.0)	565 (97.6)
Рецидивирующий локализованный или метастатический рак, (%)	389 (67.5)	396 (68.4)

Agnelli G et al. N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

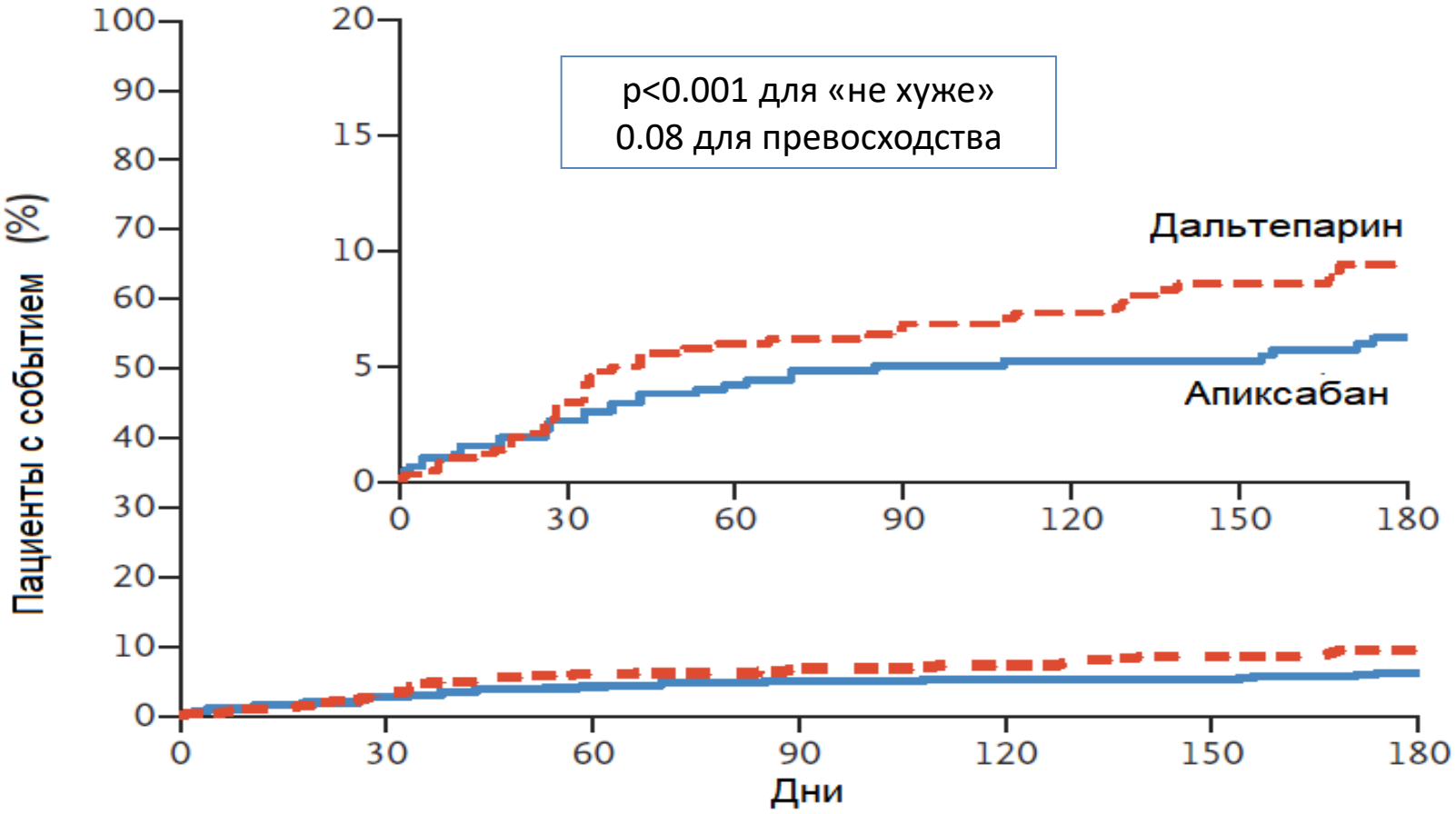
Исследование CARAVAGGIO. Виды опухолей

	Апиксабан N=576	Далтепарин N=579
Солидные опухоли, n(%)	543 (94.3)	527 (91.0)
Колоректальный рак	**121 (21.0)**	**113 (19.5)**
Опухоли легких	105 (18.2)	95 (16.4)
Опухоли молочной железы	79 (13.7)	76 (13.1)
Опухоли мочевыделительной и мужской половой систем	66 (11.5)	73 (12.6)
Опухоли женских половых органов	60 (10.4)	59 (10.2)
Опухоли поджелудочной железы, печени и желчевыводящих путей	44 (7.6)	43 (7.4)
Рак верхних отделов ЖКТ	**23 (4.0)**	**31 (5.4)**
Опухоли головы и шеи	14 (2.4)	8 (1.4)
Опухоли костей и мягких тканей	11 (1.9)	7 (1.2)
Меланома кожи	4 (0.7)	7 (1.2)
Другие	16 (2.8)	15 (2.6)
Гемобластозы (%)	33 (5.7)	52 (9.0)

Agnelli G et al. N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

Исследование CARAVAGGIO. Апиксабан vs дальтепарин

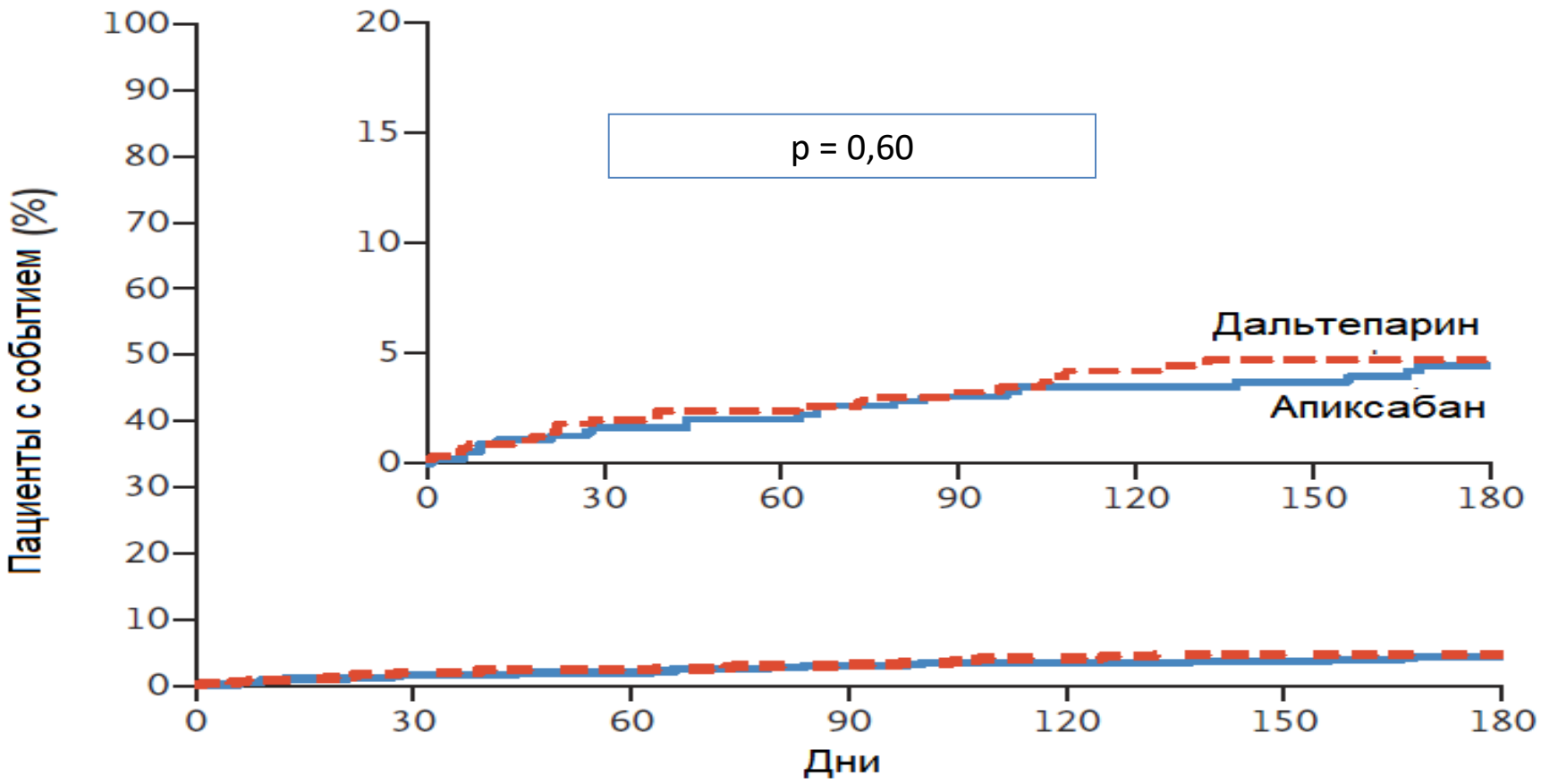
ПКТ Эффективности: рецидив ВТЭО



Agnelli G et al. N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

Исследование CARAVAGGIO. Апиксабан vs дальтепарин

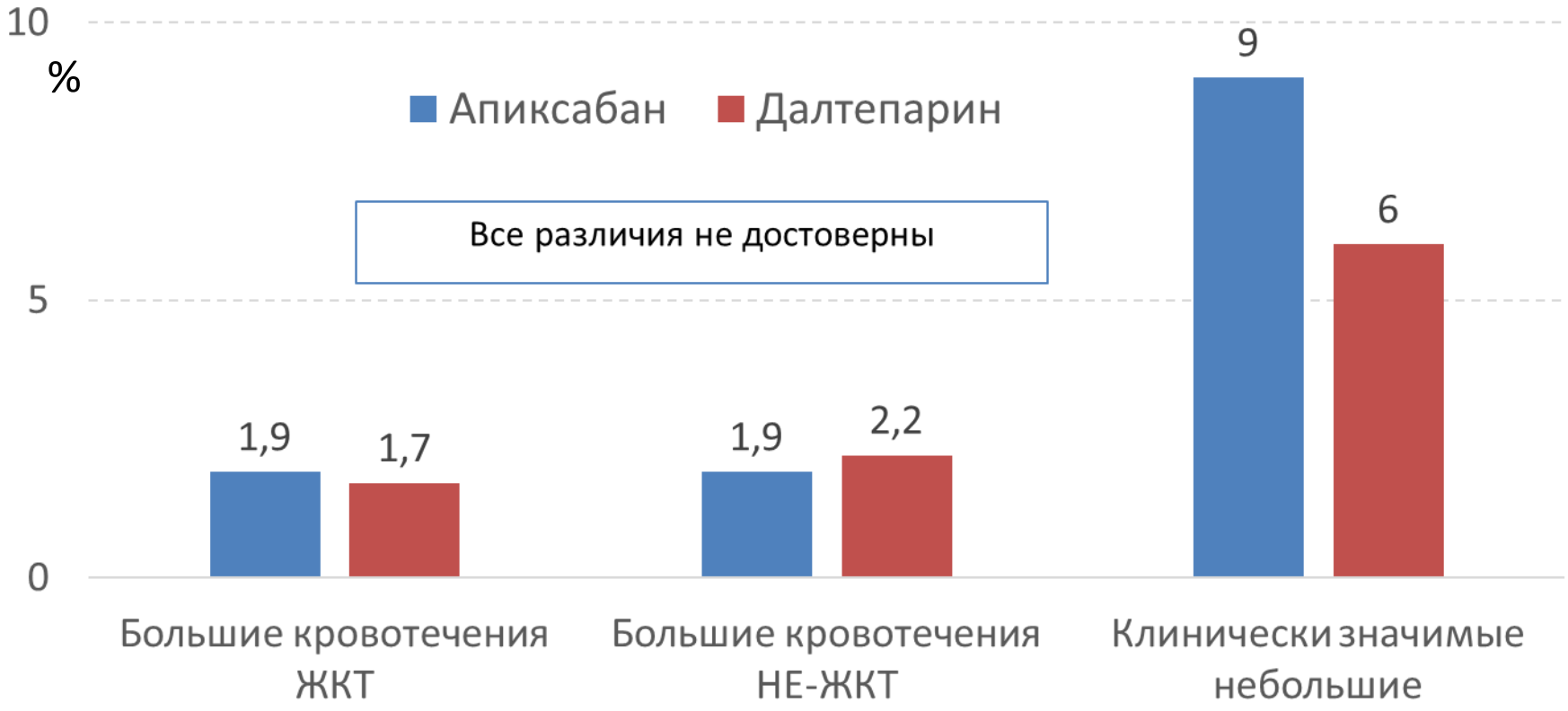
ПКТ безопасности: большие кровотечения



Agnelli G et al. N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

Исследование CARAVAGGIO. Апиксабан vs дальтепарин

Вторичные точки безопасности



Agnelli G et al. N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

Исследование CARAVAGGIO.
РЕЗЮМЕ:

- **Апиксабан per os не уступает дальтепарину** п/к для по эффективности и безопасности при лечении и вторичной профилактике ВТЭО у онкологических пациентов;

- На фоне лечения Апиксабаном **не наблюдается увеличения риска большого кровотечения, в т.ч. из желудочно-кишечного тракта;**

- Результаты исследования CARAVAGGIO **расширяют долю онкологических пациентов с тромбозом**, которые имеют право на лечение пероральными прямыми антикоагулянтами, включая пациентов с раком желудочно-кишечного тракта

Agnelli G et al. N Engl J Med 2020 Mar 29; [e-pub]. (https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103)

ПОАК (предпочтительно для пациентов без рака ЖКТ):

- **Апиксабан** (категория 1). 10 мг*2 в течение 7 дней, далее 5 мг*2
- **Эдоксабан** (категория 1). Начальная терапия НМГ или НФГ в течение 5 дней, далее эдоксабан 60 мг (или 30 мг при КК 30-50 мл/мин., вес < 60 кг, сопутствующем приеме ингибиторов P-GP)
- **Ривароксабан.** 15 мг*2 в течение 21 дня, далее 20 мг

НМГ (предпочтительно для пациентов с раком ЖКТ):

- **Далтепарин** (категория 1). 200 Ед/кг п/к 30 дней, далее 150 Ед/кг
- **Эноксапарин.** 1 мг/кг*2 п/к (рассмотреть снижение дозы до 1,5 мг/кг в день после первого месяца введения)

ПОАК (если оба режима не возможны):

- **Дабигатран.** Начальная терапия НМГ или НФГ в течение 5 дней, далее дабигатран 150*2

РЕЗЮМЕ:

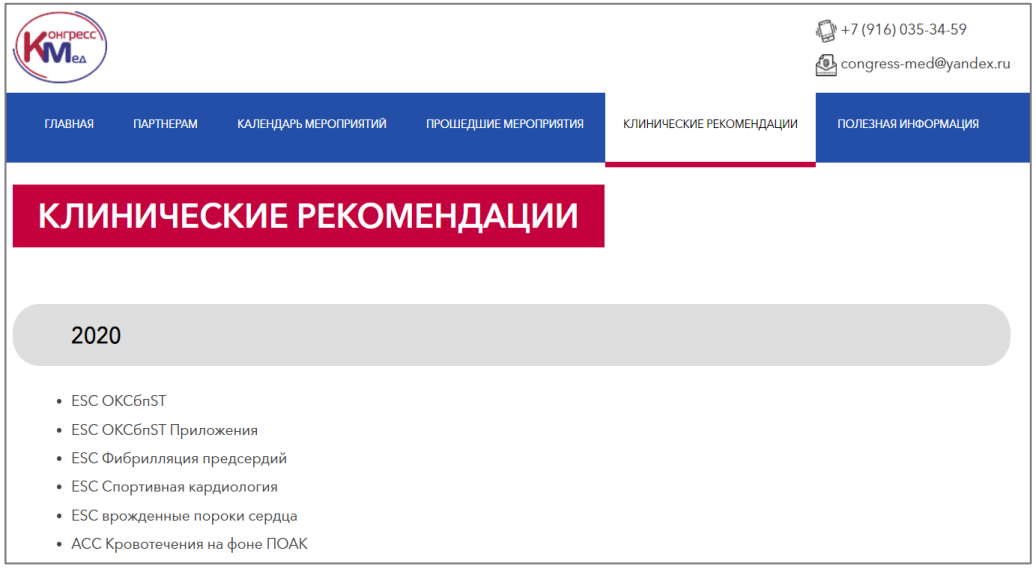
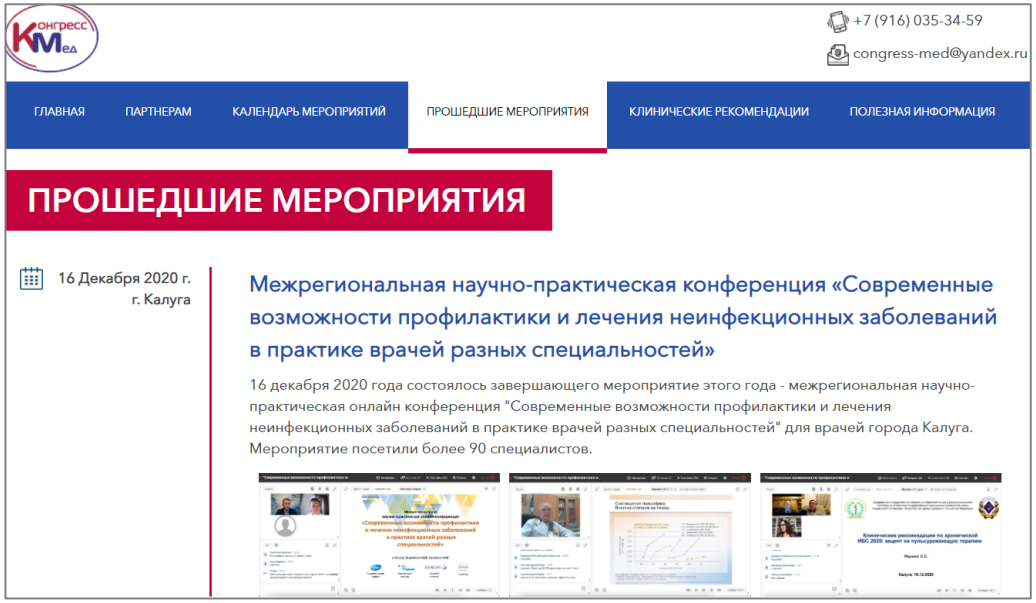
- ВТЭО – частый синдром у онкологических больных и вторая причина смерти. На фоне АК-терапии частота рецидивов ВТЭО, как и кровотечений, выше в 3 раза, чем у лиц без онкологии;

- Первичная профилактика антикоагулянтами показана при низком риске кровотечений: а) амбулаторным пациентам высокого риска ВТЭО б) госпитализированным больным высокого риска ВТЭО без операции и в) всем пациентам, которым планируется операция;

- Вторичная профилактика показана всем больным, перенесшим ВТЭО, как правило на неопределенный срок;

- Апиксабан продемонстрировал высокую эффективность и безопасность, сопоставимую с «золотым стандартом» - далтепарином - с целью вторичной профилактики ВТЭО у онкологических больных, в т.ч. при злокачественных опухолях ЖКТ;

Все материалы

конференции – на сайте

www.congress-med.ru