



Взгляд сосудистого хирурга на современную антикоагулянтную терапию ВТЭО: исследования, рекомендации и реальная клиническая практика.

Г.Ю. Сокурено

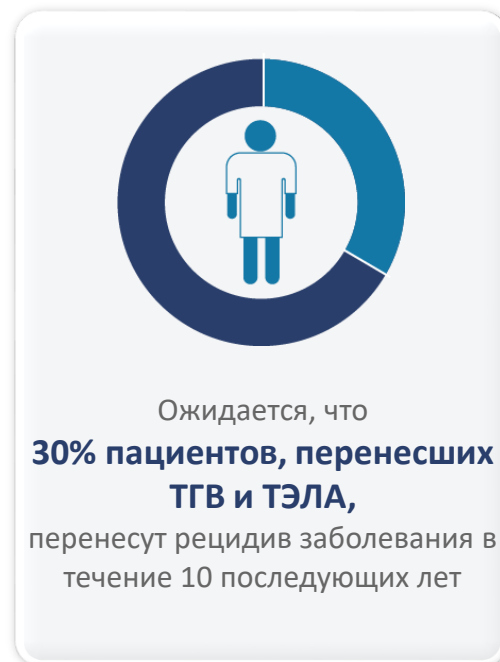
Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никитова МЧС России,

кафедра сердечно-сосудистой хирургии Северо-западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова

Санкт-Петербург

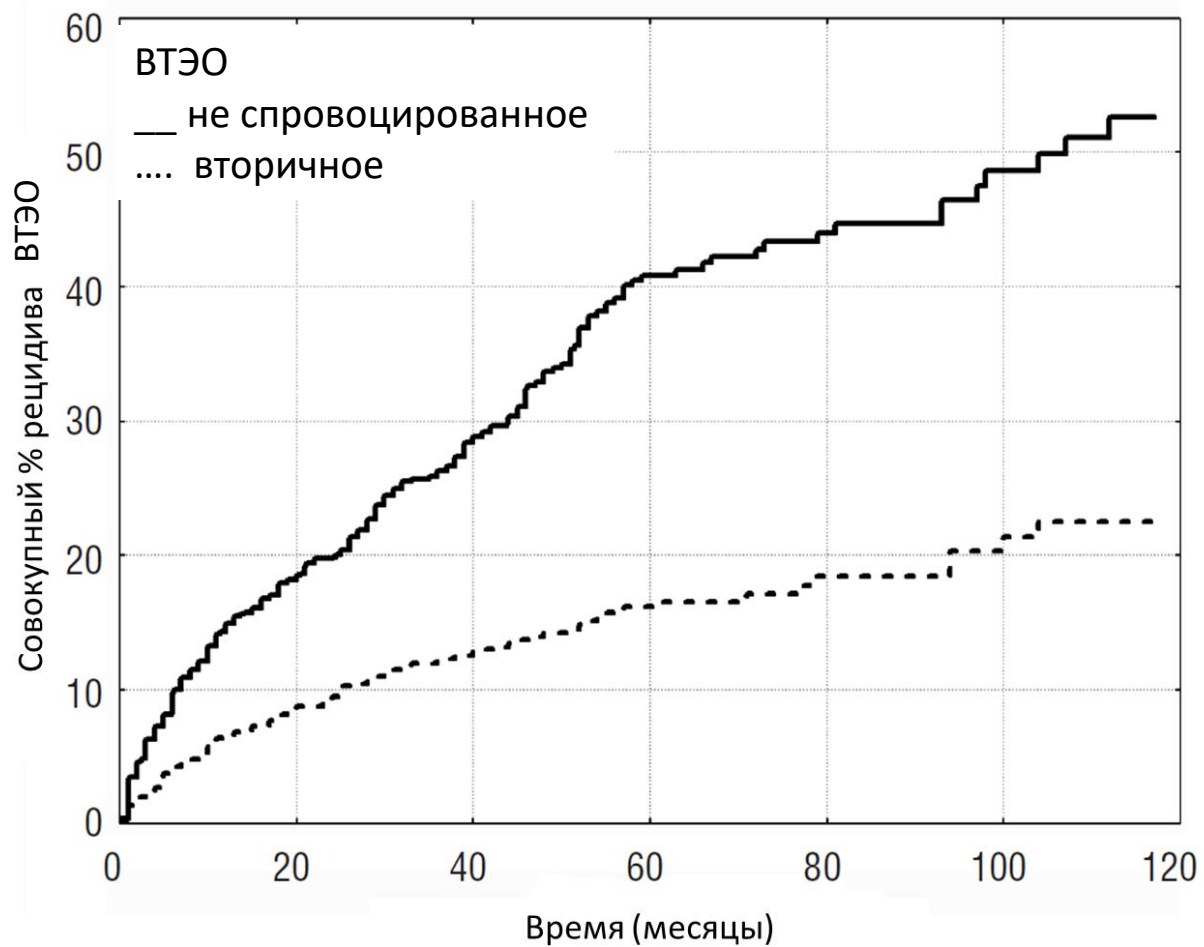
2021 год

ТГВ и ТЭЛА оказывают значительное негативное действие на систему здравоохранения; лечение должно быть сбалансировано по риску рецидива и кровотечения

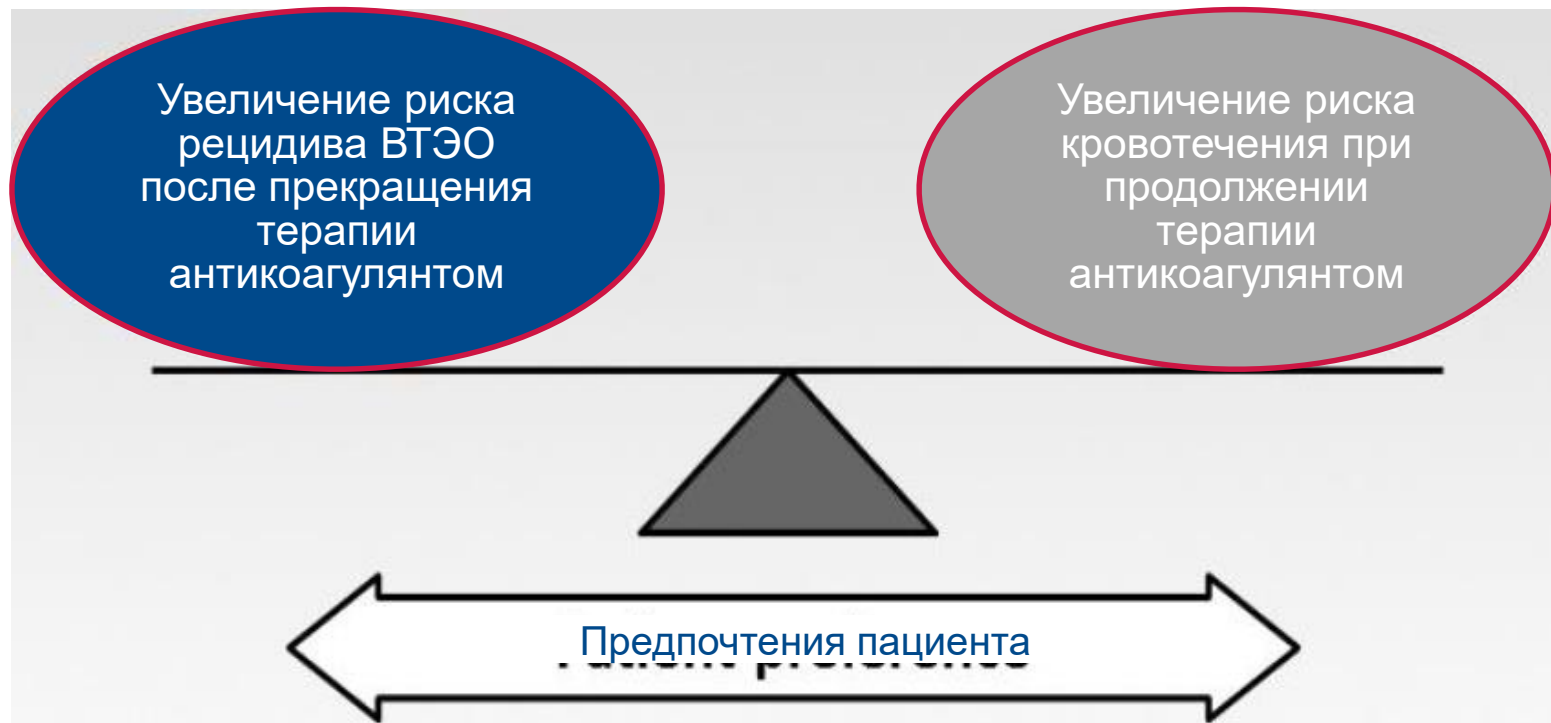


«ОБРАТНАЯ СТОРОНА» ТГВ И ТЭЛА

Частота ВТЭО



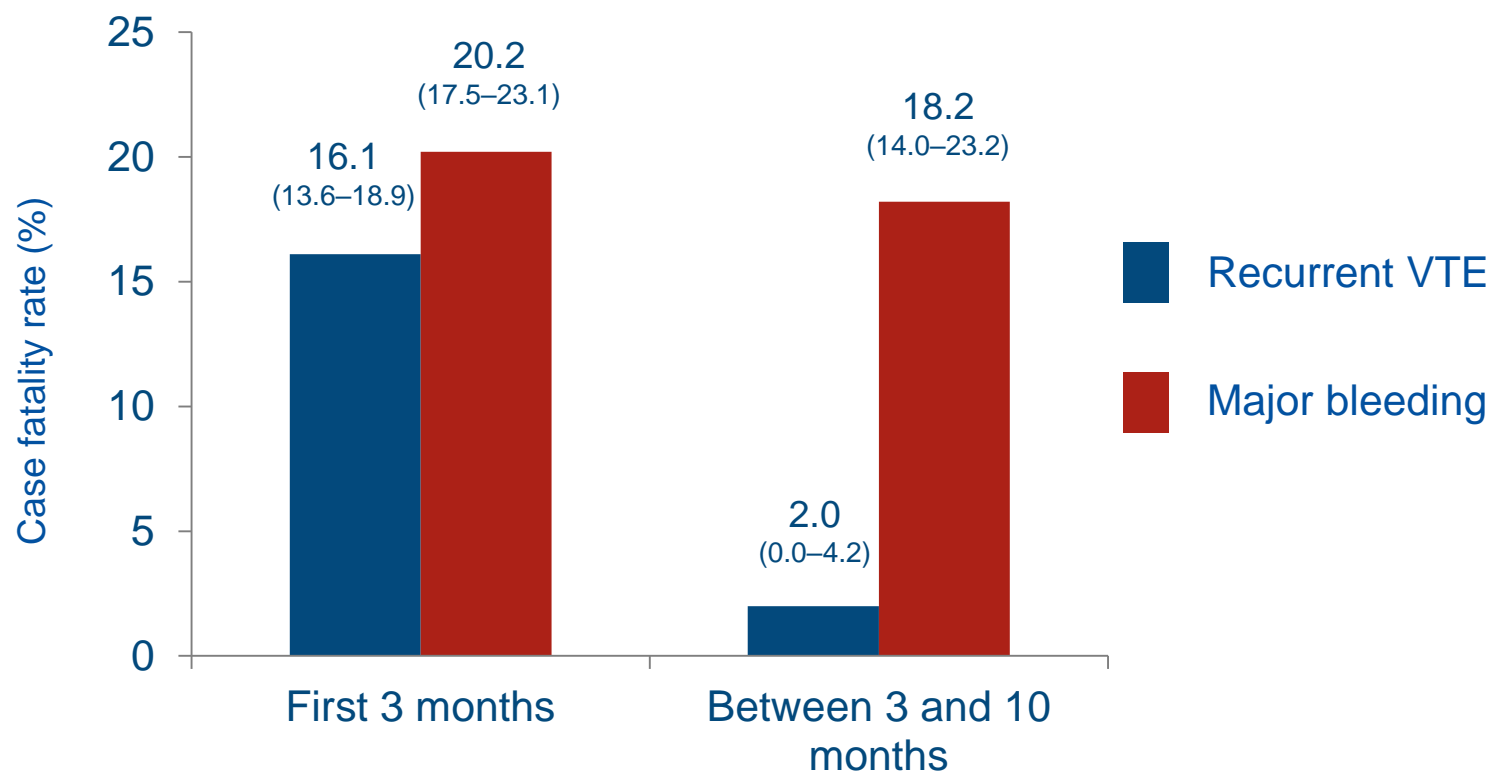
Длительность лечения ВТЭО: Риск рецидива ВТЭО против риска кровотечения



Данные регистра RIETE: через 3 месяца от начала антикоагулянтной терапии риск больших кровотечений значительно превышает риск рецидива ВТЭО

RIETE registry


41 826 пациентов с подтвержденным ВТЭО; средняя продолжительность терапии антикоагулянтами 7.8 ± 0.6 месяцев





Events expressed as mean % (95% CI)

Lecumberri et al. Thromb Haemost 2013;110:834–83

Согласно Российским и международным рекомендациям, пациентам с неспровоцированными ВТЭО показана длительная антикоагулянтная терапия

		Уровень
Флебология 2015 	Первый неспровоцированный эпизод ВТЭО: длительность терапии должна составлять не менее 3 мес	1B
	При первом неспровоцированном эпизоде ТЭЛА/ТГВ проксимальной локализации возможно продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок при низком риске кровотечения и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции	2B

		Рекомендация АССР	Уровень
АССР 2016 	Неспровоцированный ТГВ и ТЭЛА	Длительная терапия при невысоком риске кровотечений	2B
		3 месяца при высоком риске кровотечений	1B

		Класс рекомендаций	Уровень доказательности
2014 ESC ТЭЛА 	Неспровоцированная ТЭЛА: минимум 3 месяца	I	A
	Первый эпизод неспровоцированной ТЭЛА: рассмотреть возможность длительной терапии более 3 месяцев	IIa	B
	Второй эпизод неспровоцированной ТЭЛА: неопределенно долго	I	B

У пациентов, получающих терапию неопределенно долго, необходимо регулярно оценивать необходимость продолжения лечения (например, ежегодно)

Рекомендуемая длительность антикоагулянтной терапии (АССР 2016)

проксимальный ТГВ или ТЭЛА спровоцированные хирургическим фактором

3

проксимальный ТГВ или ТЭЛА спровоцированные транзиторным нехирургическим фактором

3

>3

дистальный ТГВ вызванным хирургическим или транзиторным нехирургическим фактором риска

3

неспровоцированные ТЭЛА, ТГВ (дистальный и проксимальный)

- первый эпизод неспровоцированного тромбоза, риск кровотечения: низкий и средний / высокий
- второй эпизод неспровоцированного тромбоза, риск кровотечения: низкий и средний / высокий

min

3

∞ / 3

∞ / 3

ТГВ и ТЭЛА у пациентов с активным раком («рак-ассоциированный тромбоз»)

∞

3 Длительная терапия – 3 месяца

>3 Продленная – определена конкретная длительность терапии >3 месяцев (напр., 6, 12, 24 мес.)

∞ Неопределенно долгая – не определена дата прекращения терапии

Для определения длительности лечения рекомендуется оценка риска кровотечения при антикоагулянтной терапии (ACCP 2016)

Фактор риска кровотечения при антикоагулянтной терапии
Возраст >65 лет
Возраст >75 лет
Кровотечения в анамнезе
Рак
Метастазы
Почечная недостаточность
Печеночная недостаточность
Тромбоцитопения
Инсульт в анамнезе
Диабет
Анемия
Антиагрегантная терапия
Плохой антикоагулянтный контроль
Коморбидность
Недавняя операция
Частые падения
Злоупотребление алкоголем
Применение НПВС

Оценка риска кровотечения			
	Оценка абсолютного риска массивного кровотечения		
	Низкий риск (0 факторов риска)	Средний риск (1 фактор риска)	Высокий риск (2 и более факторов риска)
Антикоагулянтная терапия (0-3 мес.)			
Начальный риск (%)	0,6	1,2	4,8
Повышение риска (%)	1,0	2,0	8,0
Общий риск (%)	1,6	3,2	12,8
Антикоагулянтная терапия >3 месяцев			
Начальный риск (%)	0,3	0,6	≥2,5
Повышение риска (%)	0,5	1,0	≥4,0
Общий риск (%)	0,8	1,6	≥6,5

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), 2015



ISSN 1907-0270 (Print)
ISSN 2306-5001 (Online)

ФЛЕБОЛОГИЯ

№4 • выпуск 2 • 2015 • том 9

Основан в 2007 г.



Российские клинические рекомендации
по диагностике, лечению и профилактике
венозных тромбоэмболических
осложнений (ВТЭО)

МЕДИА  СФЕРА

Основания для продления антикоагулянтной терапии после впервые возникшего неспровоцированного эпизода проксимального ТГВ/ТЭЛА

- тромбофилии с наиболее высоким риском рецидива ВТЭО (антифосфолипидный синдром, дефицит антикоагулянтных протеинов С или S, мутации фактора V Лейдена или протромбина G20210A);
- плохая реканализация проксимальных сегментов глубокого венозного русла по данным компрессионной ультрасонографии через 3 месяц от начала лечения (данный фактор через 6 месяц можно не учитывать);
- сохранение дисфункции правого желудочка по данным ЭхоКГ при выписке из стационара;
- повышенный уровень D-димера на фоне использования антикоагулянтов или его повышение через 1 месяц после отмены антикоагулянтов

Продолжительность антикоагулянтной терапии после эпизода ТГВ/ТЭЛА с учетом клинических обстоятельств

Обратимые факторы риска

(травма, операция, острое нехирургическое заболевание)

3 месяца

при дистальном ТГВ

не менее 3 месяцев

при ТЭЛА

до 6 месяцев

при проксимальном ТГВ

Впервые возникший неспровоцированный эпизод

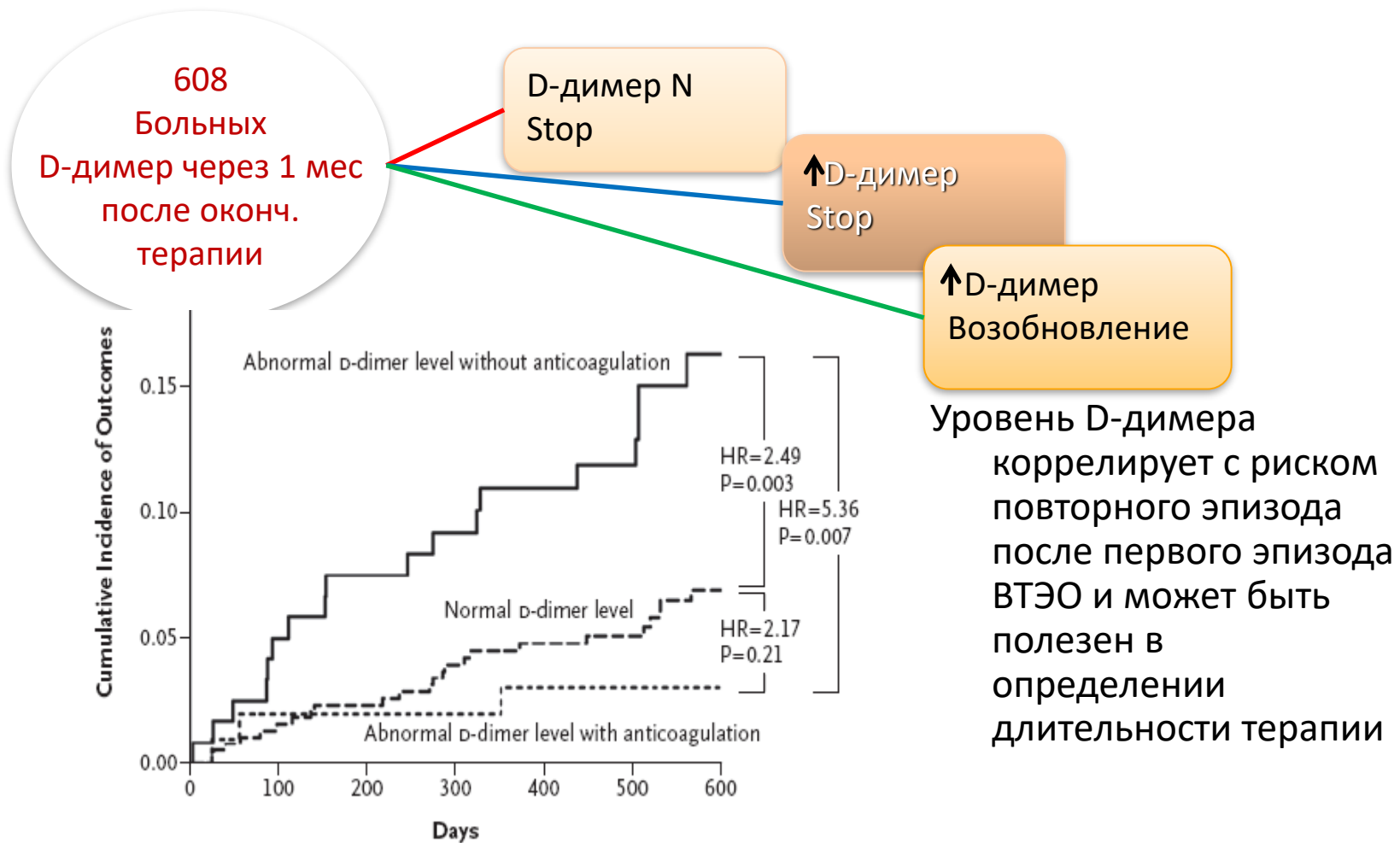
продление на неопределенно долгий срок при проксимальном ТГВ и/или ТЭЛА, низком риске кровотечения и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции

Рецидивирующий ТГВ или ТЭЛА / Имплантация кава-фильтра

неопределенно долго

Общая продолжительность лечения антикоагулянтами должна составлять не менее 3-6 месяцев

Уровень D-димера в оценке риска повторного тромбоза у пациентов с неспровоцированным ВТЭО



Роль Д-димера в определении длительности вторичной профилактики ТГВ/ТЭЛА у пациентов с неспровоцированным ВТЭО

После **3 месяцев** терапии у пациентов с **неспровоцированным** проксимальным ТГВ нижних конечностей или ТЭЛА и без высокого риска кровотечения должно приниматься решение о том, стоит ли прекратить или продолжать терапию (на неопределенно длительный срок).

Мужской пол и Д-димер, измеренный через 1 месяц после окончания терапии могут влиять на решение прекратить или продлить терапию на неопределенно долгий срок. Данные показатели значимо стратифицируют риск повторных ВТЭО:

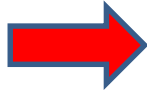
- Мужчины имеют на 75% выше (в 1,75 раза выше) риск рецидива ВТЭО, чем женщины
- При повышенном уровне Д-димера риск ВТЭО удваивается по сравнению с лицами с нормальным уровнем Д-димера

Целесообразность продолжать терапию должна оцениваться периодически (например, ежегодно)

Стратегия терапии венозного тромбоза и профилактики рецидивов ВТЭО

Начальная (от 5 до 21 дней)

- НФГ
- НМГ
- ПОАК



Долгосрочная (3 месяца)

- Варфарин (МНО 2.0-3.0)
- ПОАК



Продленная терапия (сроки не определены)

- Варфарин (МНО 2.0-3.0)
- ПОАК
- Варфарин (МНО 1.5 – 2.0)*
- Аспирин 100 мг 1 раз в день*
- Сулодексид 500 ЛЕ 2 раза в день*

Начальная

Долгосрочная

Продленная

Как мы решаем вопрос о проведении продленной профилактики ВТЭО в реальной клинической практике? Каковы возможные варианты решений через 3 – 6 -12 месяцев после первичного эпизода ВТЭО?

1. Прекратить какую либо антитромботическую терапию.
2. Продолжить терапию оральными антикоагулянтами.
3. Назначить другие антитромботические препараты (аспирин, сулодексид и другие)



Канцер-ассоциированные тромбозы. Какими должны быть современные подходы к антикоагулянтной терапии?

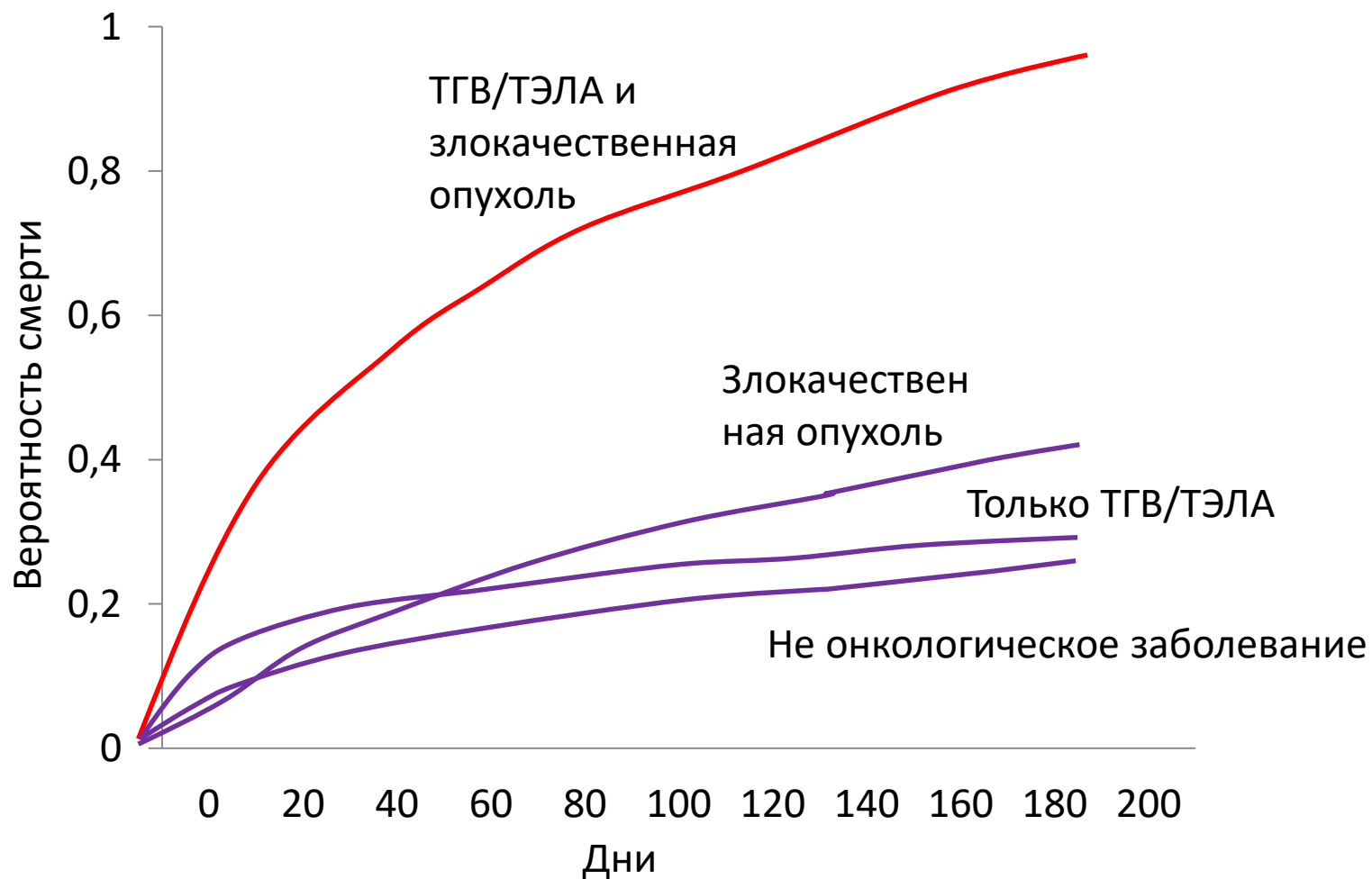
Г.Ю. Сокурено

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины
имени А.М. Никифорова МЧС России,
кафедра сердечно-сосудистой хирургии Северо-западного государственного медицинского
университета имени И.И. Мечникова

Санкт-Петербург

2021 год

У пациентов с онкологическим заболеванием, осложненным
ТГВ/ТЭЛА вероятность смерти в течение полугода после
первой госпитализации значительно выше, чем у остальных
пациентов



При поддержке компании Пфайзер

Лёгочная
эмболия

Рак



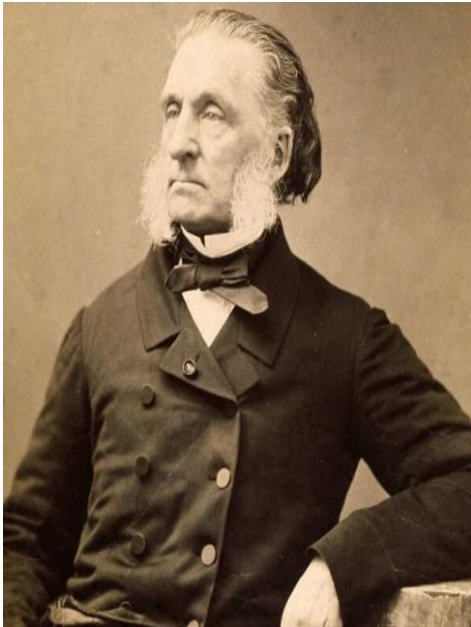
Триада Вирхова при раке

- У онкологических пациентов есть все компоненты триады Вирхова, активация которых приводит к протромбогенному состоянию или гиперкоагуляции¹
- Многие прокоагулянтные факторы, такие как тканевой фактор, раковый прокоагулянт, секретируются или активируются на поверхности клеток многих опухолей¹
- Увеличиваются также воспроизведение и активность тромбоцитов¹
- Повреждение эндотелия и изменение кровотока также играет роль как и патологический ангиогенез опухоли¹
- Все механизмы могут быть множественными и синергичными²



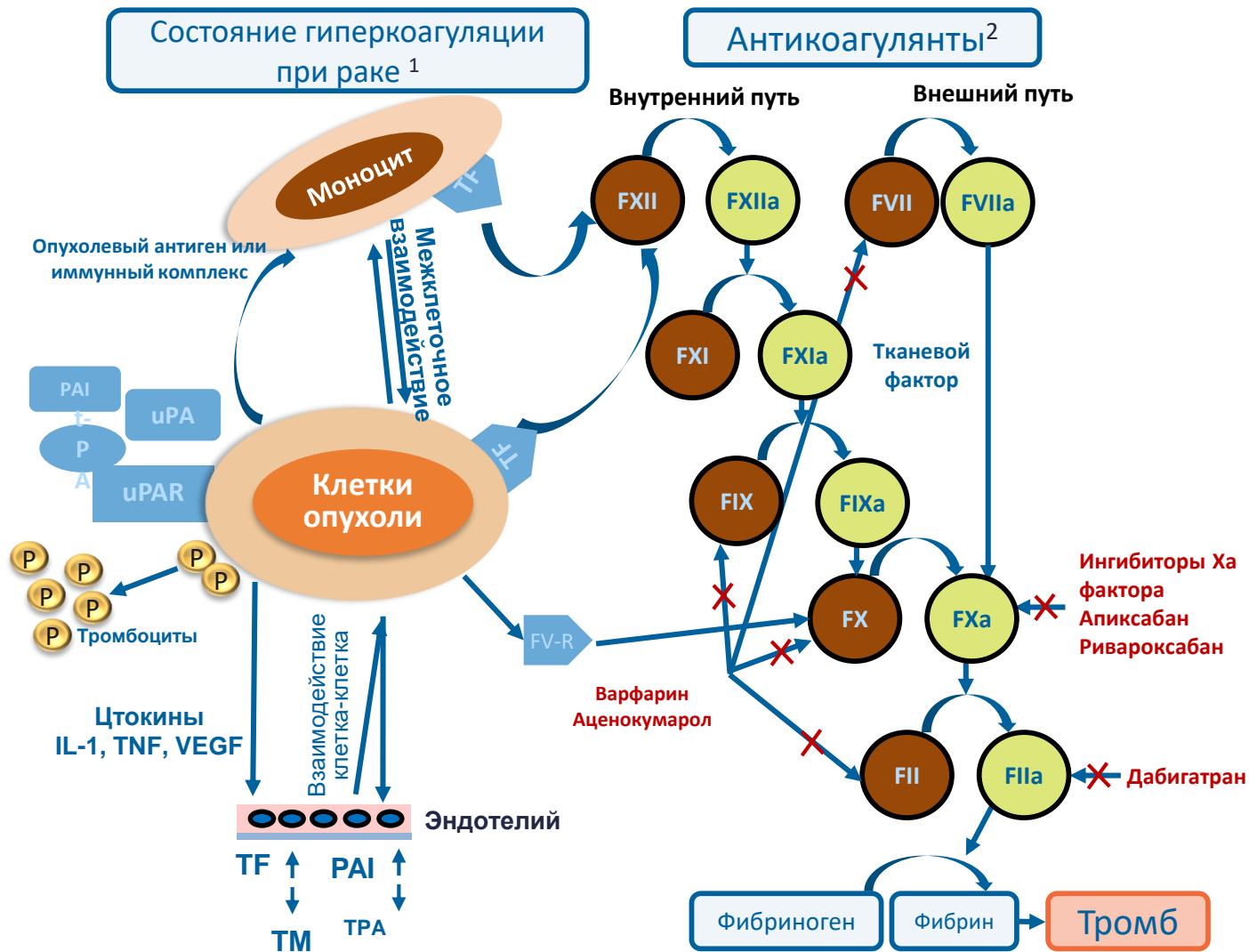
PAI-1 - ингибитор активатора плазминогена; tPA - тканевой активатор плазминогена

Синдром Труссо



- В 1865 году врач Арман Труссо (Armand Trousseau) отметил, что тромбофлебит с эмболизацией может сопровождать висцеральные виды рака
- Через 2 года этот синдром он выявил у себя
- В 1977 году Sack сделал подробное описание синдрома Труссо с указанием патофизиологии и клиники
- Синдром Труссо не входит в систему клинических диагнозов, описывается как «рак-ассоциированная коагулопатия», «гиперкоагуляция, связанная со злокачественным новообразованием», «идиопатическая тромбоэмболия при раке» и др.

Патогенез гиперкоагуляции при раке



CP, cancer procoagulant; FV-R, factor V receptor; IL-1, interleukin 1; PAI, plasminogen activator inhibitor; TF, tissue factor; TM, thrombomodulin; TNF, tumor necrosis factor; t-PA, tissue plasminogen; uPA, urokinase plasminogen; uPAR, urokinase plasminogen receptor; VEGF, vascular endothelial growth factor

1. С изм. от Kuderer NM et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:4902-4911
2. С изм. от Tsoumani ME et al. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, Vol. 23,

Факторы риска ВТЭ у онкологических больных

Связанные с пациентом

Возраст, этническая принадлежность, сопутствующие заболевания (ожирение, инфекции, болезни легких, почек)

Связанные с опухолью

Первичная локализация, гистологических подтип, течение опухолевого процесса

Связанные с лечением

Установка катетера, системная химиотерапия, поддерживающая терапия (эритропоэтины, переливание эритроцитарной или тромбоцитарной массы)

Частота ТГВ/ТЭЛА при различной локализации злокачественной опухоли

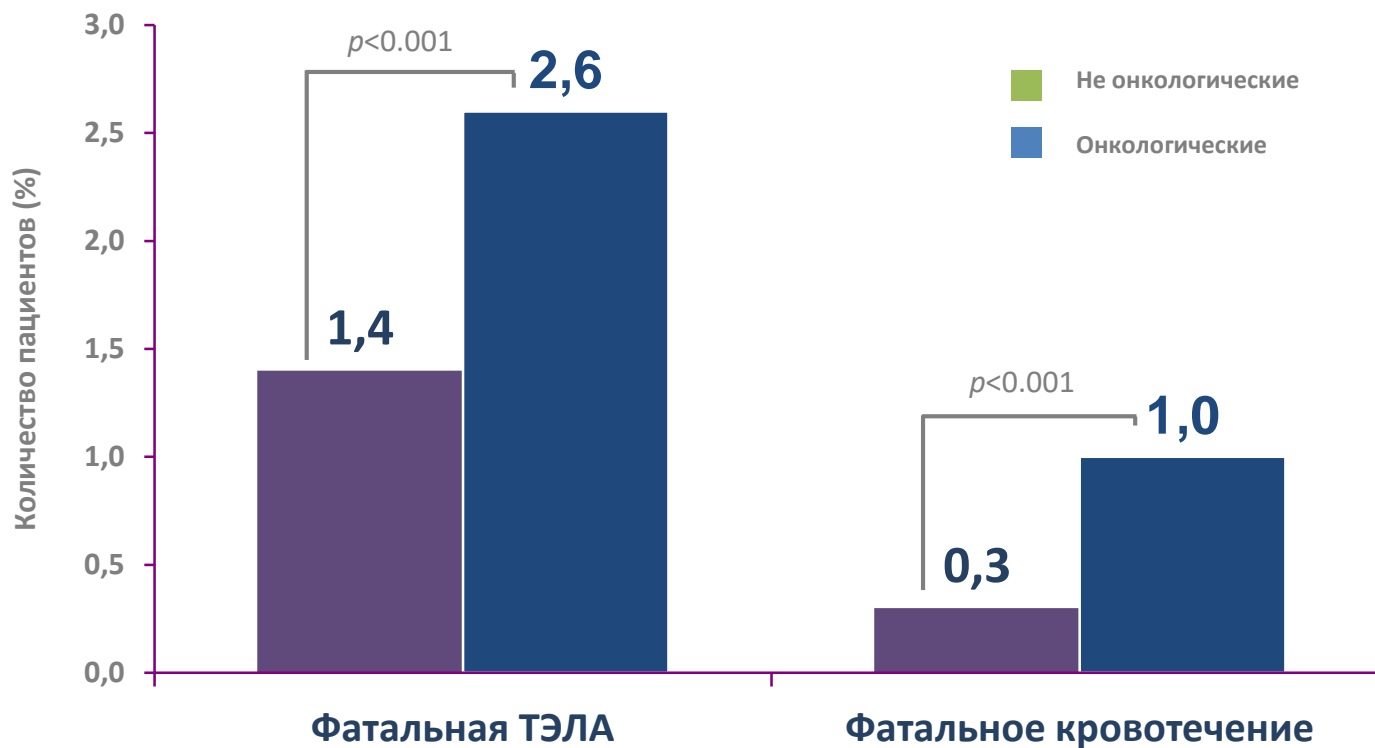
Локализация	Частота ТГВ/ТЭЛА на 10 000
Голова/шея	12
Мочевой пузырь	22
Молочная железа	22
Пищевод	43
Матка	33
Шейка матки	49
Простата	5
Легкое	61
Прямая кишка	62
Печень	69

Локализация	Частота ТГВ/ТЭЛА на 10 000
Толстая кишка	76
Лейкоз	81
Почка	84
Желудок	85
Лимфома	98
Поджелудочная железа	110
Головной мозг	117
Яичники	120

Наибольшая частота ТГВ/ТЭЛА была отмечена у пациентов с опухолями яичников, головного мозга, поджелудочной железы и лимфомой*

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

У онкологических пациентов отмечается высокая частота фатальной ТЭЛА и фатального кровотечения по результатам регистра RIETE



Оценка риска ВТЭ по Khorana et al

Факторы	Баллы
Локализация рака	
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкое, лимфома, онкогинекология, онкоурология (исключая простату))	1
Тромбоциты $\geq 350,000/\text{мм}^3$	1
Лейкоциты $> 11,000/\text{мм}^3$	1
Гемоглобин < 10 г/дл или использование стимуляторов эритропоэза	1
Индекс массы тела ≥ 35	1



NCCN Guidelines Version 1.2018 Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

THERAPEUTIC ANTICOAGULATION FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM

- Anticoagulation options recommended for management of VTE in patients with cancer include regimens involving only one agent (monotherapy options) as well as regimens that use more than one type of agent (combination therapy options). This section lists the recommended regimens, including dosing and duration, as well as a list of contraindications and warnings to help guide treatment selection.¹
- Select regimen based on: Renal failure ($C_{cr} < 30$ mL/min), inpatient/outpatient, FDA approval, cost, ease of administration, monitoring, bleeding risk assessment, and ability to reverse anticoagulation. ([See Contraindications and Warnings on VTE-E, 4 of 5](#)).
- Baseline laboratory testing: CBC, renal and hepatic function panel, aPTT, and PT/INR.
- Follow institutional standard operating procedures (SOPs) for dosing schedules. If no SOPs then use the American College of Chest Physicians (ACCP) recommendations.²
- Following initiation of anticoagulant: Hemoglobin, hematocrit, and platelet count at least every 2–3 days for the first 14 days and every 2 weeks thereafter or as clinically indicated.

Monotherapy Options

Agent(s)	Dosing Details ^c
LMWH – preferred for first 6 months in patients with proximal DVT or PE and for prevention of recurrent VTE in patients with advanced metastatic cancer.	
• Dalteparin (category 1)	200 units/kg SC daily for 30 days, then 150 units/kg once daily for 2–6 months ^{a,3,4}
• Enoxaparin	1 mg/kg SC every 12 hours ^{d,5-8}
Fondaparinux	5 mg [< 50 kg]; 7.5 mg [50–100 kg]; 10 mg [> 100 kg] SC daily ^{9,10}
Unfractionated heparin (UFH) (category 2B)	
• UFH IV then SC	IV 80 units/kg load, then 18 units/kg/h, target aPTT of 2–2.5 x control or per hospital SOPs, then SC 250 units/kg every 12 hours ¹¹
• UFH SC	SC 333 unit/kg load, then SC 250 units/kg every 12 hours ^{11,12}
For patients who refuse or have compelling reasons to avoid LMWH, ^b the following direct oral anticoagulants (DOACs) are acceptable alternatives for management of VTE:	
• Apixaban	10 mg orally BID for 7 days, then 5 mg BID ^{13,14}
• Rivaroxaban	15 mg orally BID for 21 days, then 20 mg daily ¹⁵⁻¹⁸

[See next page for Combination Therapy Options](#)

^aAlthough each of the LMWH agents has been studied in randomized controlled trials in cancer patients, the efficacy of dalteparin in this population is supported by the highest quality evidence and is the only LMWH approved by the FDA for this indication.^{3,19}

^bPatients may refuse or be poor candidates for LMWH injections because they are painful, inconvenient, and expensive. These factors may contribute to poor compliance with long-term LMWH treatment.

^cFor recommended duration, see [Duration of Anticoagulation as Recommended by Guideline on VTE-E, 3 of 5](#).

^dLong-term management with enoxaparin dosing of 1 mg/kg SC every 12 hours has not been tested in cancer patients.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

VTE-E
1 OF 5

Исследование CLOT: далтепарин по сравнению с АВК при КАТ

НМГ vs АВК в профилактике рецидива венозной тромбоэмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями

CLOT - эффективность			CLOT - безопасность		
	Далтепарин	АВК		Далтепарин	АВК
ТГВ	4,2%	11,0%	Жизнеугрожающие кровотечения	6,0%	4,3%
Нефатальная ТЭЛА	2,4%	2,8%	Все кровотечения	14,1%	19,2%
Фатальная ТЭЛА	1,5%	2,1%			
Всего (ТГВ + ТЭЛА)	8,0%	15,8%			

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Low-Molecular-Weight Heparin
versus a Coumarin for the Prevention
of Recurrent Venous Thromboembolism
in Patients with Cancer

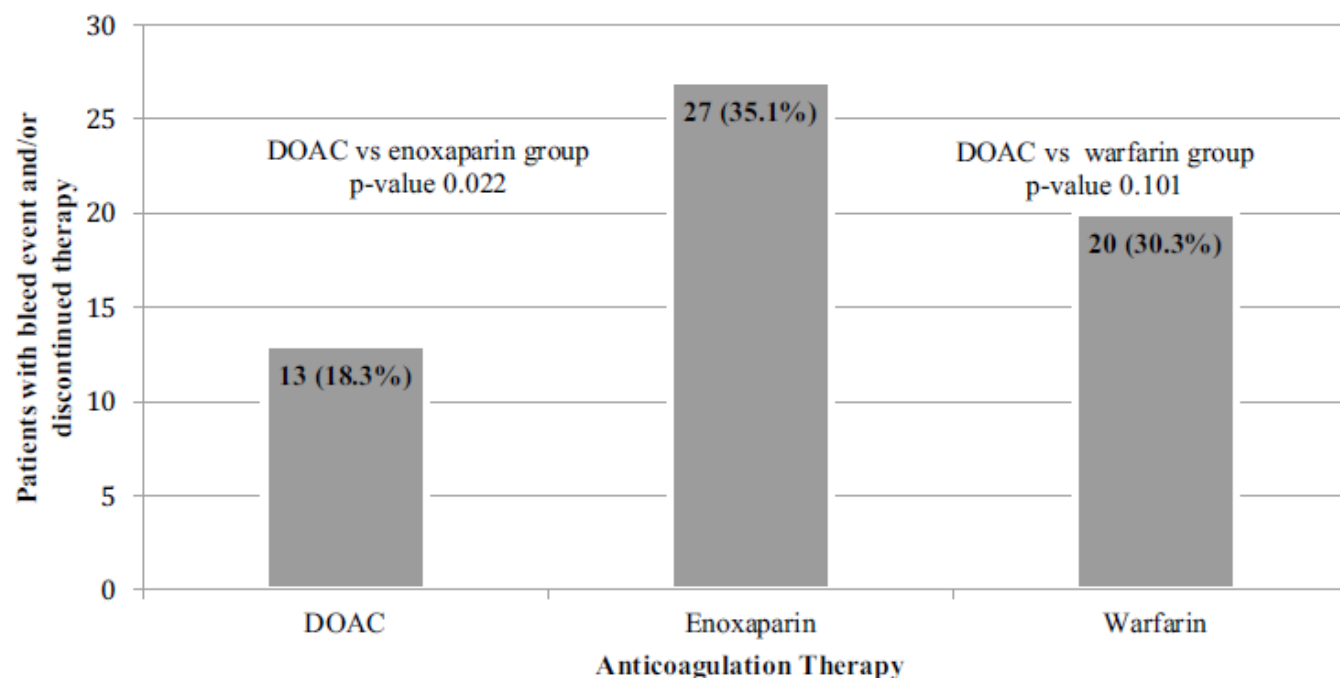
Agnes Y.Y. Lee, M.D., Mark N. Levine, M.D., Ross I. Baker, M.D.,

КАТ – канцер-ассоциированный тромбоз ; НМГ – низкомолекулярные гепарины; ТГВ – тромбоз глубоких вен;
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; АВК – антагонисты витамина К

Anticoagulation prescribing patterns in patients with cancer

Elaine Xiang¹  · Tania Ahuja²  · Veronica Raco³  · Frank Cirrone⁴ ·
David Green⁵ · John Papadopoulos⁶

Ретроспективное когортное моноцентровое исследование реальной клинической практики по назначению антикоагулянтов онкологическим пациентам
Оценивалась безопасность, переносимость и эффективность НОАК у пациентов с раком и ВТЭ и/или SPAF. Проанализировано 214 пациентов: 71 (33%) пациентов получали НОАК.



**Net Clinical Benefit of Non-vitamin K
Antagonist Oral Anticoagulants for
Venous Thromboembolism
Prophylaxis in Patients With Cancer:
A Systematic Review and Trade-Off
Analysis From 9 Randomized
Controlled Trials**

Yi-Dan Yan^{1†}, Chi Zhang^{1†}, Long Shen^{2†}, Ying-Jie Su¹, Xiao-Yan Liu¹, Li-Wei Wang^{3} and
Zhi-Chun Gu^{1*}*

**Чистая клиническая выгода применения НОАК
при венозной тромбоэмболии у
онкологических пациентов**

**9 РКИ, включивших 41 454 пациента,
2 902 (7%) онкологические
38 552 (93%) не онкологическими больными
20 712 (50%) получали НОАК
20 742 (50%) получали традиционные антикоагулянты**

Использование НОАК показало лучшую суммарную чистую клиническую выгоду,
чем применение традиционных антикоагулянтов как у онкологических пациентов

Заключение авторов: **НОАК могут представлять лучшую чистую клиническую
выгоду по сравнению с традиционными антикоагулянтами у онкологических
больных, которым требуется длительное антикоагулянтное лечение.**

Клиническая программа исследований апиксабана у онкологических пациентов

**Проспективное исследование по
лечению внезапной ТЭЛА у
онкологических пациентов**

Marcello Di Nisio et al.

NCT01727427

**Пилотное исследование у онкопациентов с
центр.венозным катетером, ассоциированным
ТГВ верхних конечностей, леченных НМГ и
апиксабаном**

Michael Kovacs et al.

(CATHETER 3) - NCT03100071

**Апиксабан для профилактики ВТЭ у
амбулаторных онкопациентов
высокого риска**

Phil Wells & Marc Carrier et al.

(AVERT) - NCT02048865

**Апиксабан в профилактике
вторичного тромбообразования у
онкопациентов, которые завершили
антикоагулянтную терапию**

Robert McBane et al.

NCT03080883

**Апиксабан vs эноксапарин для
тромбопрофилактики у женщин с
подозреваемым раком малого таза**

Saketh Guntupalli et al.

NCT02366871

**NOAC vs НМГ +/-
варфарин для ВТЭ при раке**
Alliance Foundation Trials et al.

(CANVAS) - NCT02744092

**Апиксабан или дальтепарин в
снижении тромбообразования у
пациентов с CAT**

Robert McBane et al.

NCT02585713

**Апиксабан для первичной
профилактики ВТЭ у пациентов с
множественной миеломой,
получающих иммуномодулирующую
терапию**

Frank Cornell et al.

NCT02958969

**Апиксабан для лечения ВТЭ
у пациентов с раком**

Fadoi Foundation et al.

(CARAVAGGIO) - NCT03045406

**Апиксабан в лечении венозного
тромбоза у пациентов с раком**

Anders Dahm et al.

(CAP) - NCT02581176

**Пилотное исследование по
взаимодействию апиксабана и
дексаметазона при множественной
миеломе**

Agnes Lee et al.

(ADAM) - NCT02749617

**Безопасность и эффективность
апиксабана в профилактике
тромбообразования у детей
с лейкемией, имеющих центральный
венозный катетер и леченных
пегилированной L-аспарагиназой**
Bristol-Myers Squibb et al.

(AESOP) - NCT02369653



VTE первичная профилактика

VTE вторичная профилактика

VTE лечение

BRIEF REPORT

Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial



G. AGNELLI,* H. R. BULLER,† A. COHEN,‡ A. S. GALLUS,§ T. C. LEE,¶ R. PAK,** G. E. RASKOB,†† J. I. WEITZ‡‡ and T. YAMABE**

**Internal and Cardiovascular Medicine – Stroke Unit, University of Perugia, Perugia, Italy; †Department of Vascular Medicine, Academic Medical Center, Amsterdam, the Netherlands; ‡Guy's and St Thomas Hospital's, King's College, London, UK; §Department of Haematology, SA Pathology at Flinders Medical Centre & Flinders University, Adelaide, Australia; ¶Pfizer Inc., New York, NY; **Pfizer Inc., Groton, CT; ††College of Public Health, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, OK, USA; and ‡‡McMaster University and Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada*

Субанализ AMPLIFY у онкологических пациентов

оценка эффективности и безопасности лечения у пациентов с активным раком по сравнению с пациентами без онкологического заболевания

Из 5395 пациентов, рандомизированных в исследование AMPLIFY, исходно¹

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

Субанализ AMPLIFY у онкологических пациентов

оценка эффективности и безопасности лечения у пациентов с активным раком по сравнению с пациентами без онкологического заболевания

Исходный статус	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% CI)	0,99 (0,69–1,44)		0,30 (0,16–0,58)	
Различия между популяциями <i>P</i> для взаимодействия	0,07		0,83	

Результаты лечения апиксабаном по сравнению с эноксапарином/варфарином у онкологических пациентов были сходными со всей популяцией в исследовании AMPLIFY

ДИ – доверительный интервал; ОР – относительный риск; ВТЭ – венозная тромбоземболия

1. Agnelli G et al. J Thromb Haemost 2015. doi: 10.1111/jth.13153. [Epub ahead of print]; 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС®.

ORIGINAL ARTICLE

A randomized phase II trial of apixaban for the prevention of thromboembolism in patients with metastatic cancer

M. N. LEVINE,* C. GU,* H. A. LIEBMAN,† C. P. ESCALANTE,‡ S. SOLYMOSS,§ D. DEITCHMAN,¶ L. RAMIREZ¶ and J. JULIAN*

*Department of Oncology, McMaster University and the Ontario Clinical Oncology Group, Hamilton, Ontario, Canada; †USC School of Medicine, Norris Cancer Hospital & Research Center, Los Angeles, CA; ‡MD Anderson Cancer Center, University of Texas, Houston, TX, USA; §Montreal General Hospital, Montreal, Quebec, Canada; and ¶Bristol-Myers Squibb, Lawrenceville, NJ, USA

Исследование II-ой фазы: оценка эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с метастатическим раком (ADVOCATE)

Пилотное исследование для оценки переносимости различных доз апиксабана у онкологических больных, получающих химиотерапию по сравнению с плацебо
Типы рака: лёгких, груди, желудка, мочевого пузыря, яичников, простаты, неизвестного происхождения, миелома, лимфома
Фатальных кровотечений не было. Три пациента в группе плацебо имели симптомы ВТЭ.

Заключение: апиксабан показал хорошие результаты в данной популяции. Результаты данного исследования диктуют необходимость проведения дальнейших исследований III-й фазы.

1. Levine MN *et al.* *J Thromb Haemost* 2012 Mar 12. [Epub ahead of print]

2. Louzada M *et al.* *Thromb Res* 2009;123:837644

ADVOCATE: заключение авторов

- В данном исследовании II фазы применение апиксабана в течение 12 недель показало его хорошую переносимость и было приемлемо для профилактики ВТЭ у амбулаторных пациентов проходящих химиотерапию первой или второй линии по поводу метастатического рака.
- Это утверждение основано на следующих наблюдениях:
 - Среди 93 пациентов, получавших 5 мг или более апиксабана, частота большого кровотечения была 2,2% (95% ДИ 0,26% - 7,5%), фатальных кровотечений не было.
 - Количество пациентов, получавших апиксабан, без зарегистрированного большого или КЗНБ кровотечения составило 93,5%.
 - Количество пациентов, завершивших исследование без зарегистрированных событий (большое и КЗНБ кровотечение, ВТЭ, нежелательное явление 3 и более степени тяжести, связанных с лечением) было 90,3% для апиксабан и 82,8% для плацебо.
 - 78% пациентов, получавших апиксабан и 63% - плацебо завершили 12 недельный период исследования. Основной причиной прекращения лечения было прогрессирование рака.
 - Частота кровотечений была низкой при всех дозовых режимах применения апиксабана, но выше численно в группе 20 мг.
 - Частота ВТЭ (исключая ТГВ верхних конечностей) в группе апиксабана и плацебо была 1,1% и 13,8% соответственно.
 - Апиксабан приводил к снижению показателей теста генерации тромбина во всех дозовых группах по сравнению с плацебо (не достигло статистической значимости).

Апиксабан не зарегистрирован для первичной профилактики ВТЭ у онкологических пациентов

ВТЭ – венозная тромбоземболия; КЗНБ – клинически значимое небольшое; ДИ – доверительный интервал

ADAM VTE: характеристика исследования

- Первичная точка безопасности
 - Большое кровотечение, включая фатальное (по ISTH).
 - Вторичная точка эффективности
 - Рецидивы симптомной ВТЭ, включая рецидив ТГВ, ТЭЛА и фатальной ТЭЛА
 - Вторичная точка безопасности комбинированная
 - По ISTH большое кровотечение включая фатальное кровотечение и клинически значимое небольшое (КЗНБ) кровотечение
- ▶ 300 пациентов с ВТЭ
 - ▶ Рак различной локализации
 - ▶ Апиксабан vs дельтапарин
 - ▶ 6 месяцев лечения/профилактики
 - ▶ Конечная точка безопасности (ISTH большое кровотечение)

ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ТГВ – тромбоз глубоких вен; ISTH - International Society on Thrombosis and Haemostasis.

ADAM VTE: Характеристика опухоли

	Апиксабан (N = 145)	Дальтепарин (N = 142)	<i>P</i>
Отдаленные метастазы	65%	66%	0,99
Активная химиотерапия	74%	74%	0,87
Солидные опухоли, (%)			0,26
Колоректальный	12%	20%	
Легкое	22%	13%	
Поджелудочная железа/ гепатобилиарный	16%	16%	
Гинекологический	10%	10%	
Гемобластозы	9%	11%	
Молочная железа	11%	8%	
Мочевыводящих путей	9%	1%	
Верхний отдел ЖКТ	5%	3%	
Мозг	2%	3%	

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ADAM VTE: Оценка безопасности

	Апиксабан (N = 145)	Дальтепар ин (N = 142)	P
Первичная точка			
Большое кровотечение	0 (0%)	2 (1,4%)	0,14
Вторичная точка			
Большое + КЗНБ кровотечение	9 (6,2%)	9 (6,3%)	0,88

КЗНБ – клинически значимое небольшое;

ADAM VTE: Вторичные точки; рецидив ВТЭ

	Апиксабан (N = 145)	Далтепарин (N = 142)	P
Рецидив ВТЭ	1 (0,7%)	9 (6,3%)	0,03
Голень	0	4	
Верхние конечности	0	2	
ТЭЛА	0	1	
Селезенка	0	2	
Церебральная эмболия	1	0	
Артериальный тромбоз	1 (0,7%)	1 (0,7%)	

ВТЭ – венозная тромбоземболия; ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии;



ADAM VTE : Выводы авторов

- Для лечения рак-ассоциированной ВТЭ:
- Апиксабан был связан с очень низкой частотой кровотечений и рецидива венозного тромбоза по сравнению с дальтепаринном.
- Апиксабан хорошо переносился, пациенты в большей степени были удовлетворены терапией и реже прекращали терапию по сравнению с группой дальтепарина.
- Эти данные свидетельствуют в пользу применения апиксабана для лечения рак-ассоциированной ВТЭ.

AVERT

Проспективное рандомизированное, 563 пациента

Рак различных локализаций

Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день или плацебо 6 месяцев

Эффективность: ВТЭ или смерть от ВТЭ

Апи 4.2% vs плацебо 10.2% (ОР 0.41; 95% ДИ 0.26 to 0.65; $P < 0.001$)

Безопасность большое кровотечение

Апи 3.5% vs плацебо 1.8% (ОР 2.00; 95% ДИ 1.01 to 3.95; $P = 0.046$)

Большое кровотечение (on treatment) апи 2.1% vs плацебо 1.1% (ОР 1.89; 95% ДИ 0.39 to 9.24)

Заключение: апиксабан приводит к статистически значимо меньшей частоте ВТЭ по сравнению с плацебо у онкологических пациентов промежуточного и высокого риска, получающих химиотерапию. Частота большого кровотечения была выше на апиксабане.

Апиксабан не зарегистрирован для первичной профилактики ВТЭ у онкологических пациентов

CARAVAGGIO

Apixaban for the Treatment of Venous
Thromboembolism in Patients With Cancer:
Prospective Randomized Open Blinded
End-Point (Probe) Study

Investigator-initiated trial

CARAVAGGIO: апиксабан в лечении венозной тромбоэмболии у пациентов с раком – дизайн исследования

Исследование III фазы, проспективное, рандомизированное, открытое слепое (Probe) по конечным точкам

Критерии включения

- Взрослые пациенты ≥ 18 years
- Впервые диагностированный, объективно подтвержденный: симптомный или непредвиденный проксимальный ТГВ нижних конечностей или симптомная ТЭЛА или непредвиденная ТЭЛА в сегменты или более проксимальные легочные артерии
- Любой тип рака (кроме базально-клеточной или скваматозно-клеточной карциномы кожи, первичная опухоль мозга или внутримозговые метастазы или острая лейкемия)

Критерии исключения

- ECOG статус III or IV
- Ожидаемая продолжительность жизни < 6 месяцев
- Активное кровотечение, гемоглобин < 8 г/дл (5.0 ммоль/л) или тромбоциты $< 75 \times 10^9/\text{л}$ или ГИТ в анамнезе
- Клиренс креатинина < 30 мл/мин
- Неконтролируемая гипертензия (сист АД > 180 mmHg или диаст АД > 100 mmHg)
- Тромбэктомия, кава-фильтр или тромболизис, используемые в лечении события
- Три или больше доз АВК до рандомизации
- Терапевтические дозы НМГ, фондапаринукса или НФГ более чем за 72 часа до рандомизации

N=1168

R

Апиксабан
10 мг x 2 раза в
течение
7 дней

Апиксабан
5 мг x 2 раза в
течение
6 месяцев

Далтепарин
200 IU/кг x 1
раз в течение
1 месяца

Далтепарин
150 IU/кг x 1 раз в
течение 5
месяцев

Первичные конечные точки эффективности

- Объективно подтвержденный рецидив ВТЭ во время периода наблюдения, комбинированная точка: - проксимальный ТГВ нижних конечностей (симптомный или непредвиденный), ТГВ верхних конечностей (симптомный), ТЭЛА (симптомная или непредвиденная)

*Investigator Sponsored research. Study design, data collection and interpretation were conducted independently, financial support only was provided by Bristol-Myers Squibb/Pfizer Alliance

BID, twice daily; DVT, deep vein thrombosis; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PE, pulmonary embolism; PET, positron emission tomography; QD, once daily; R, randomized; VTE, venous thromboembolism

Страны:

Италия, бельгия,
Франция, Израиль,
Голландия, Испания

Спонсор исследования: Fadoi Foundation, Bristol-Myers Squibb

Гл. исследователь: Giancarlo Agnelli

Клиническая характеристика пациентов

	Аpixaban N=576	Далтепарин N=579
Средний возраст (лет) (стандартное отклонение)	67.2 (11.3)	67.2 (10.9)
Мужской пол, (%)	292 (50.7)	276 (47.7)
Средний вес (кг) (стандартное отклонение)	75.7 (16.1)	76.1 (16.7)
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)
Лечение рака на момент включения, (%) [§]	350 (60.8)	367 (63.4)
Лечение рака в течение предыдущих 6 месяцев (%) [§]	143 (24.8)	129 (22.3)
Лечение рака в течение периода исследования (%) [§]	344 (59.7)	346 (59.8)
Предыдущая венозная тромбоземболия (%)	45 (7.8)	61 (10.5)
Количество тромбоцитов < 100,000 на мм ³ , (%)	21 (3.6)	22 (3.8)
Клиренс Креатинина ≤50 мл/мин, (%)	51 (8.9)	61 (10.5)

*Случайно выявленные ВТЭ (ТГВ или ТЭЛА) были обнаружены при проведении обследований визуализации, выполненных по причинам, отличным от клинического подозрения на ВТЭ.

§ Лечение рака включало: противоопухолевую лекарственную терапию (цитотоксическую, гормональную, таргетную или иммуномодулирующую),

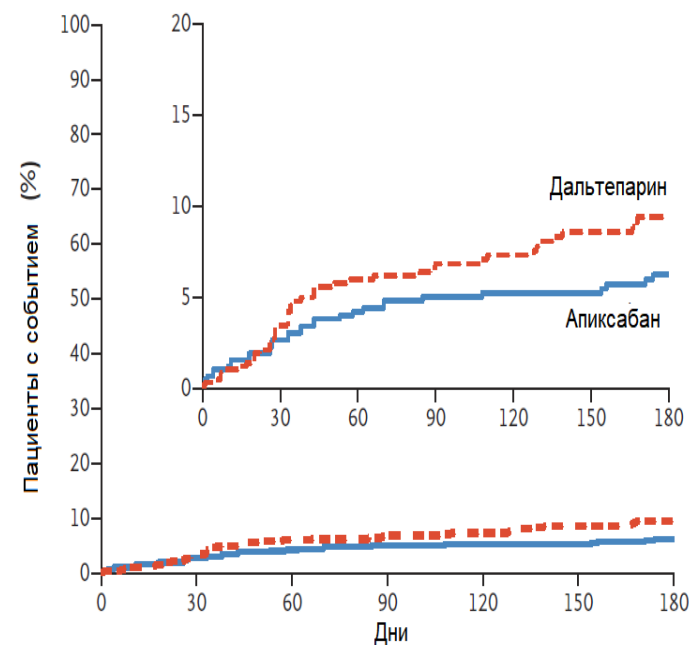
лучевую терапию, хирургию или комбинацию этих методов лечения

Виды опухолей у пациентов с ВТЭ в исследовании CARAVAGGIO

	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)

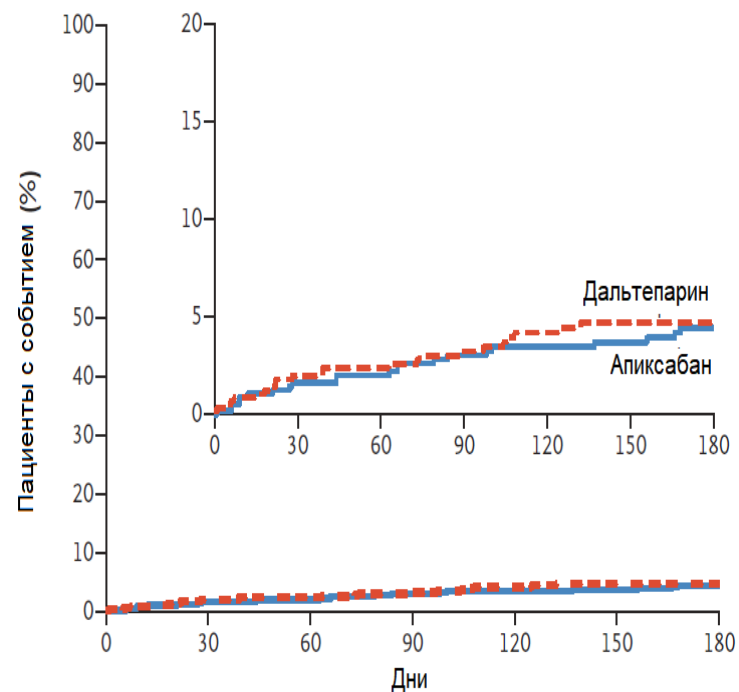
Результаты: конечная точка эффективности

	Апиксаба N=576	Далтепа рин N=579	Отношение рисков (95% ДИ)	P
Рецидив ВТЭ, n (%)	32 (5.6)	46 (7.9)	0.63 (0.37– 1.07)	<0.001 для «не хуже» 0.08 для превосходства
Рецидив ТГВ, n (%)	13 (2.3)	15 (2.6)	0.87 (0.34– 2.21)	
Рецидив ТЭЛА, n (%)	19 (3.3)	32 (5.5)	0.54 (0.29– 1.03)	
ТЭЛА со смертельным исходом, n (%)	4 (0.7)	3 (0.5)	1.93 (0.40– 9.41)	



Первичные и вторичные точки безопасности

	Апиксаб ан N=576	Далтепарин н N=579	Отношение рисков (95% ДИ)	P
Большие кровотечения, n (%)	22 (3.8)	23 (4.0)	0.82 (0.40– 1.69)	0.60
Большие кровотечения из ЖКТ, n (%)	11 (1.9)	10 (1.7)	1.05 (0.44– 2.50)	
Большие кровотечения, не из ЖКТ, n (%)	11 (1.9)	13 (2.2)	0.68 (0.21– 2.20)	
КЗНБ, n (%)	52 (9.0)	35 (6.0)	1.42 (0.88– 2.30)	
Большие и КЗНБ, n (%)	70 (12.2)	56 (9.7)	1.16 (0.77– 1.75)	



Вывод авторов

- В исследовании CARAVAGGIO пероральный апиксабан не уступал подкожному дальтепарину для лечения венозной тромбоземболии, связанной с раком
- Не наблюдалось увеличения риска большого кровотечения, в частности, 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

Исследования антикоагулянтов при канцер-ассоциированных ВТЭ: клиническая характеристика пациентов

ISR CARAVAGGIO			ISR ADAM VTE		HOKUSAI-VTE CANCER		SELECT-D		CLOT	
	Апиксабан (n=576)	Далтепарин (n=579)	Апиксабан (n=150)	Далтепарин (n=150)	Эдоксабан (n=522)	Далтепарин (n=524)	Ривароксабан (n=203)	Далтепарин (n=203)	АВК (n=338)	Далтепарин (n=338)
Возраст (лет) ± SD	67,2±11,3	67,2±10,9	64,4±11,3	64,0±10,8	64,3±11,0	63,7±11,7	67 ^a	67 ^a	63 ± 13	62 ± 12
Мужской пол, %	50,7	47,7	48,0	48,7	53,1	50,2	57	48	50,0	47,0
Метастатическая форма заболевания, %	67,5 ^b	68,4 ^b	65,3 ^c	66,0 ^c	52,5	53,4	58	58	68,6	66,0
Химиотерапия, %	85,6 ^d	85,7 ^d	73,5 ^e	74,3 ^e	71,6 ^f	73,1 ^f	69 ^g	70 ^g	76,6 ^h	78,6 ^h
Опухоль ЖКТ, %										
Колоректальный	21,0	19,5	12,2	19,6	15,9	15,1	27	23	—	—
Верхних отделов	4,0	5,4	4,8	2,7	6,3	4,0	7 ^j	12 ^j	—	—
ECOG performance status, %										
0	32,3	29,4	40,0	41,3	29,7	28,2	29	30	18,6	23,7
1	48,8	47,8	46,7	50,7	46,6	46,9	44	47	44,4	39,9
2	18,9	22,8	13,3	8,0	23,6	23,7	26	21	36,1	34,9
Подтвержден диагноз ТГВ, %										
ТЭЛА ± ТГВ										
ТГВ	52,8	57,7	55,1	50,7	62,8	62,8	—	—	32,0	30,5
Симптомные ТГВ или ТЭЛА	47,2	42,3	36,7	35,1	37,2	37,2	—	—	68,0	69,5
Случайно выявленные ТГВ/ТЭЛА	79,9	80,3	—	—	68,0	67,0	47	48	—	—
	20,1	19,7	—	—	32,0	33,0	53	52	—	—

у онкологического больного Eastern Cooperative Oncology Group, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЖК – не сообщалось, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, АВК – антагонист витамина К; ВТЭ – венозная тромбоземболия; ISR – исследование спонсируемое исследователем (инициативное)
Young AM, et al. J Clin Oncol 2018;36:2017-23. Raskob GE, et al. N 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.

Прямых сравнительных РКИ антикоагулянтов не проводилось. Непрямое сравнение м

Исследования антикоагулянтов при канцер-ассоциированных ВТЭ: результаты

	CARAVAGG IO Апиксабан	ADAM Апиксабан	HOKUSAI-VTE Эдоксабан	SELECT-D Ривароксабан	CLOT ABK
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); O 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); O 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); O 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); O vs D	0,82 (0,62-1,09)	NR	1,12 (0,92-1,37)	NR	

ОАК – пероральный антикоагулянт; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ECOG – шкала оценки статуса больного у онкологического больного; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт. NR - не сообщалось; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии; ABK - антагонист витамина К; ВТЭ - венозная тромбоэмболия; NE - не оценивалось. J Clin Oncol 2018;36:2017-23. Raykov GE, et al. N 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.

Продолжительность

Прямых сравнительных РКИ антикоагулянтов не проводилось. Непрямое сравнение м

Новые пероральные антикоагулянты в лечении ВТЭ у онкологических пациентов

За:

- Пероральный прием
- Фиксированная доза
- Отсутствие необходимости лабораторного контроля
- Отсутствие риска гепарин-индуцированной тромбоцитопении

Против:

- Неизвестно взаимодействие к противоопухолевыми препаратами
- Нет доказательной базы относительно улучшения выживаемости
- Небольшая продолжительность исследований



**СЛУЧАЙ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА ПРАВЫХ
КАМЕР СЕРДЦА И НИЖНЕЙ ПОЛОЙ
ВЕНЫ У ПАЦИЕНТКИ
С ЗАБРЮШИННОЙ САРКОМОЙ**

Пациентка Ш., 45 лет.

Анамнез:

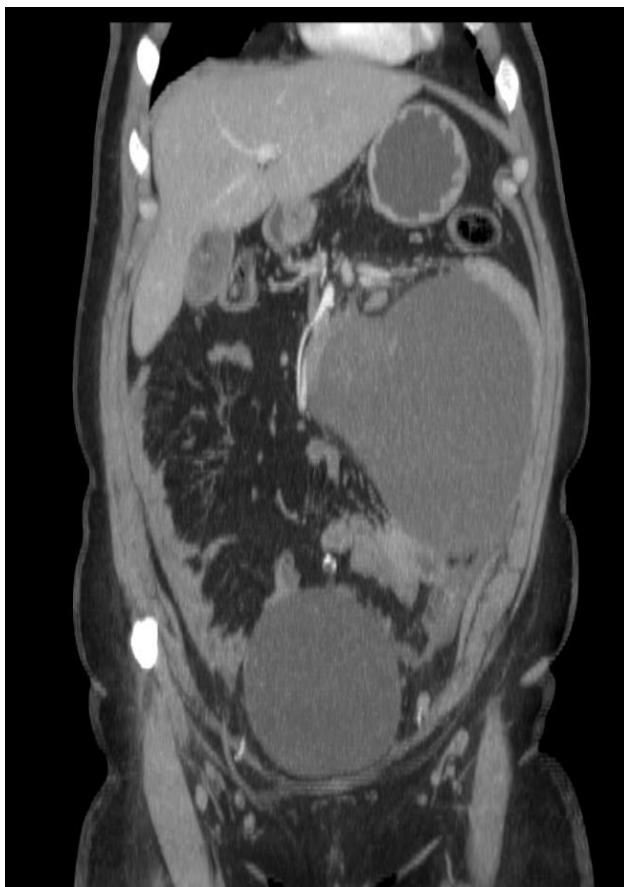
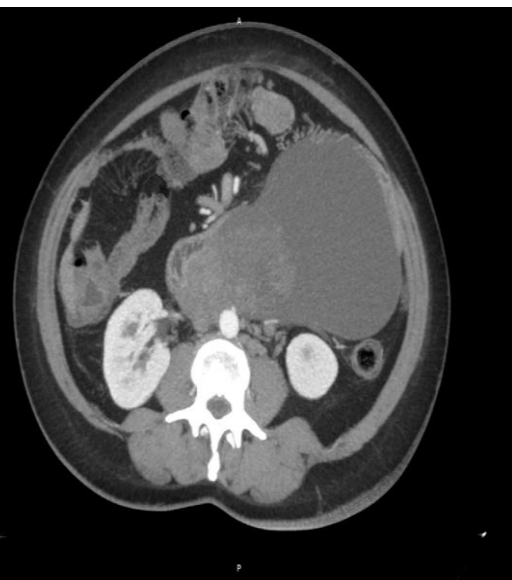
- ЛГМ с 2000 г., стойкая ремиссия
- 10.2015 – экстирпация матки с придатками по поводу лейомиосаркомы цервикального канала T1aN0M0
- летом 2018 года – продолжительный сухой кашель
- с сентября 2018 года замечает постоянную усталость, появление одышки при незначительной физической нагрузке
- с октября 2018 – боли в животе, тошнота, рвота, пальпируемое образование, увеличение объема живота

Пациентка Ш., 45 лет.

Анамнез:

- обследование у онкологов по м/ж
- 19.11.2018 – КТА: образование с инвазией и тромбом НПВ до уровня ПП
- 21.11.2018 – ЭхоКГ: тромб из НПВ в ПП с флотацией через ТК в ПЖ, назначена антикоагулянтная терапия ПОАК Ривароксабан 20 мг 1 раз в день
- отказ от оперативного лечения по м/ж, направлена во ВЦЭРМ

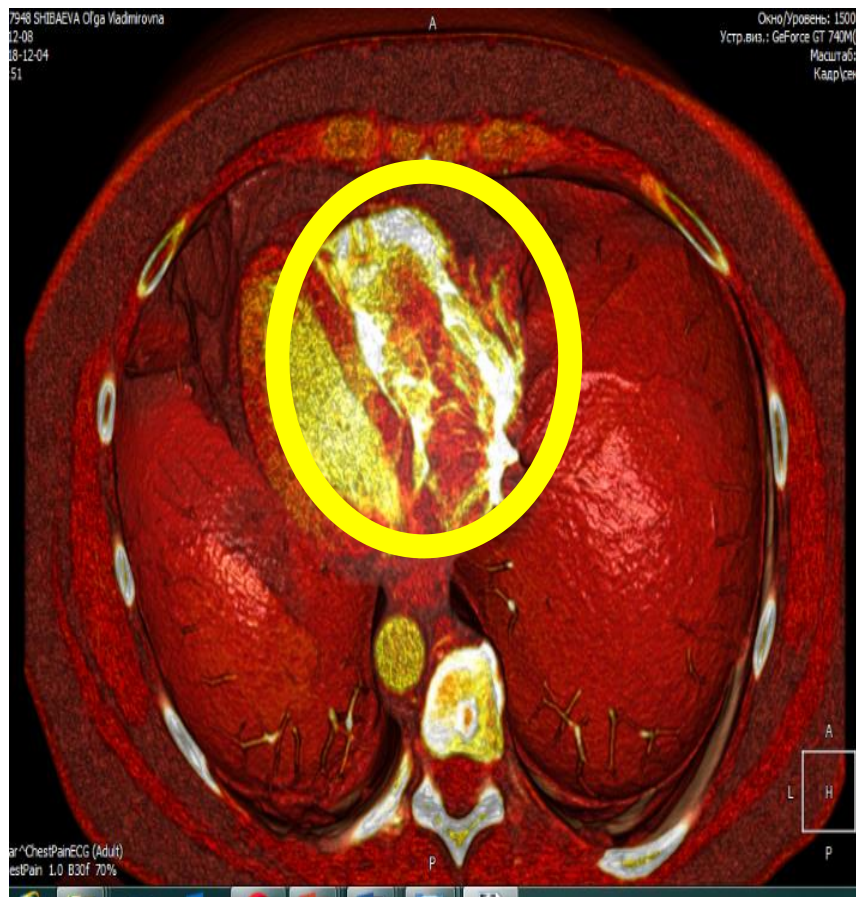
КТА: КТ-картина образования 125х180х80 мм, более вероятно, расположенного по ходу листка брюшины и врастающего в нижнюю полую вену



ЭХО-КГ: В нижней полой вене и в правых камерах тромб-опухоль?, его размеры в правых камерах 7.5 см х 18 мм с тонкой перемычкой посередине его длины. Тромб неправильной формы с 2-мя головками, проникает в правый желудочек через трикуспидальный клапан, к стенкам предсердия и створкам не припаян. Тромб на 2/3 перекрывает просвет нижней полой вены. Кровоток в устье НПВ турбулентный.



КТА ОГК: Данных за ТЭЛА нет. Тромб в нижней полой вене, распространяющийся в правое предсердие, из правого предсердия – в правый желудочек.





КТА ОГК: Очаг в S8 слева



Тактика: основные вопросы

Тромбэктомия из полостей сердца и НПВ

Предупреждение легочной эмболизации

Сохранение перфузии ЦНС

Удаление опухоли (?)

Сохранение перфузии печени

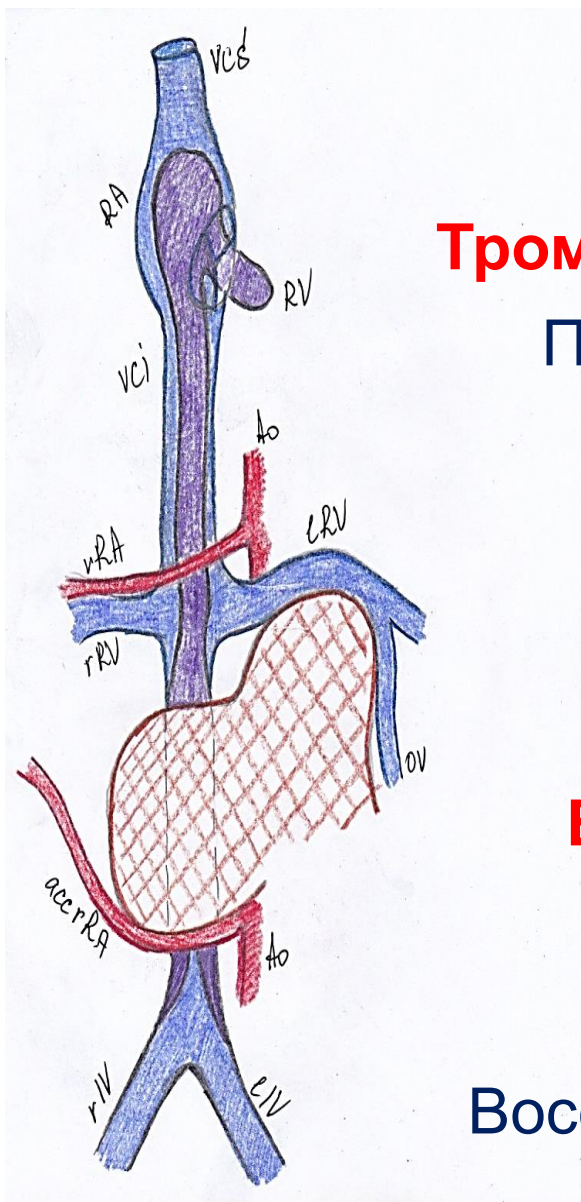
Сохранение правой почки

Восстановление целостности(?) НПВ

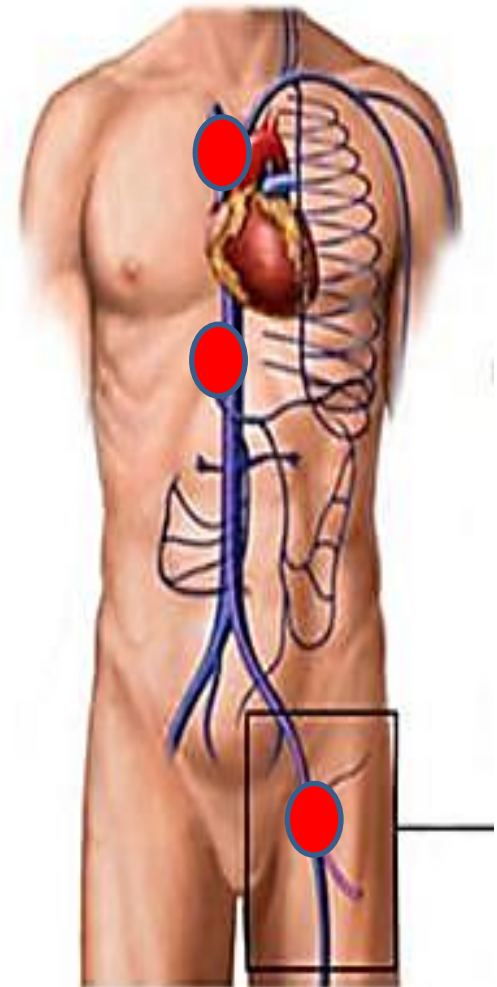
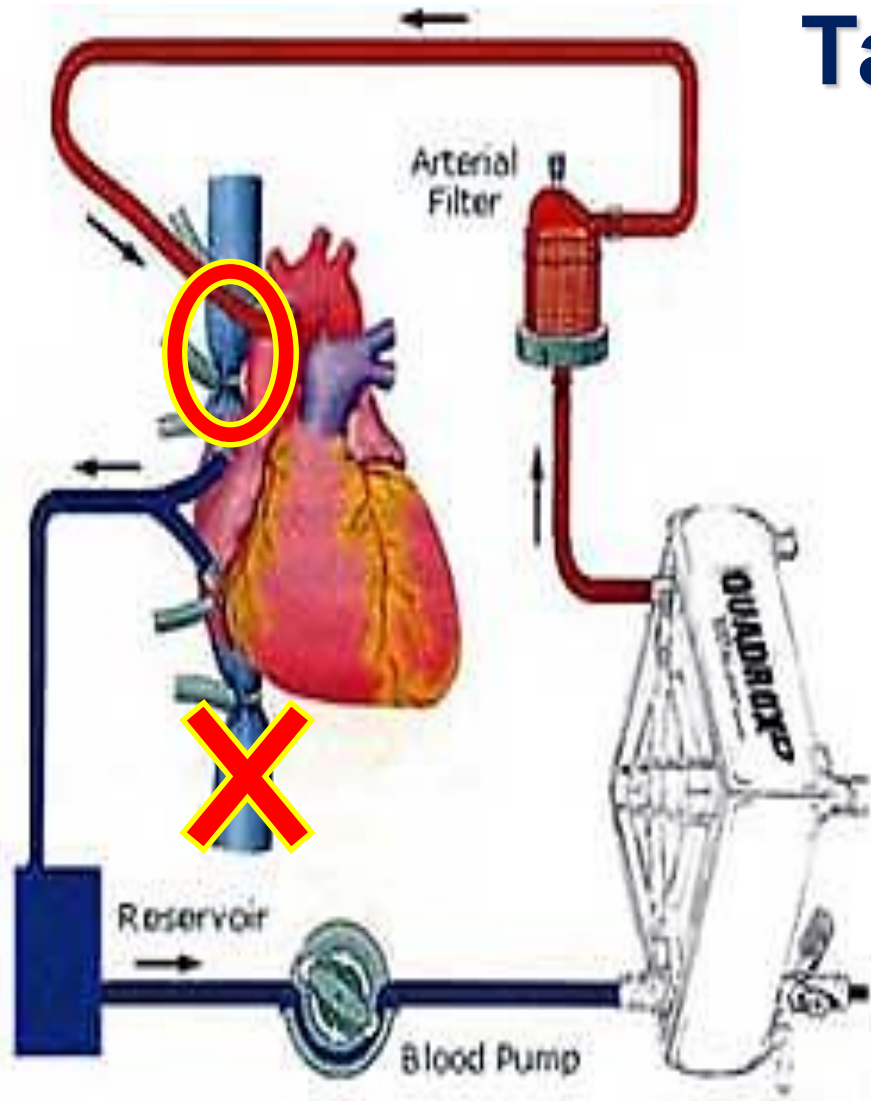
Сохранение венозного оттока

Сохранение целостности аорты

Восстановление целостности органов ЖКТ



Тактика



Полная стерно-лапаротомия. Полная правая висцеральная ротация. Мобилизация ДПК и головки ПЖЖ по Кохеру.

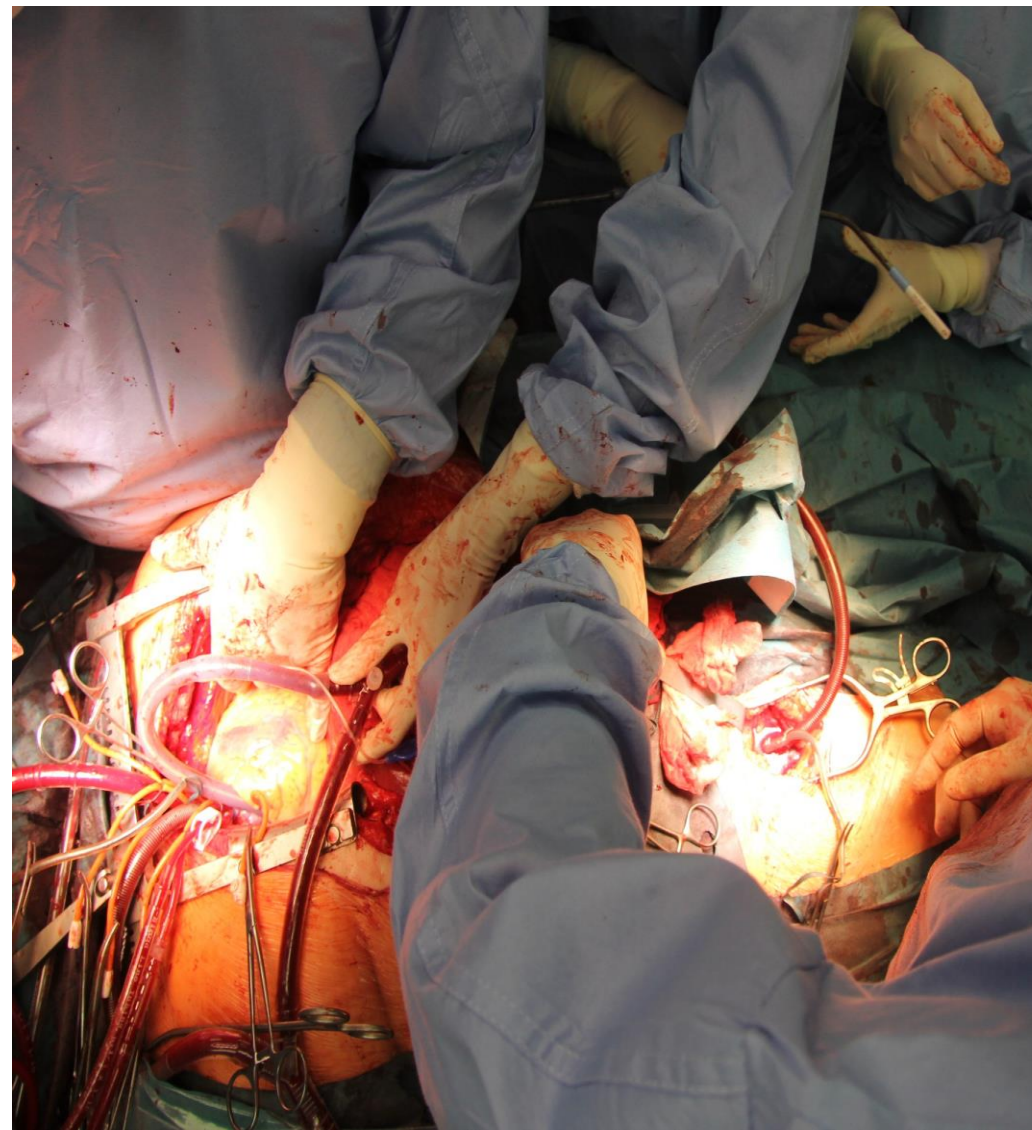
Удаление тромба из НПВ, ПП, ПЖ в условиях ИК и ТККП.

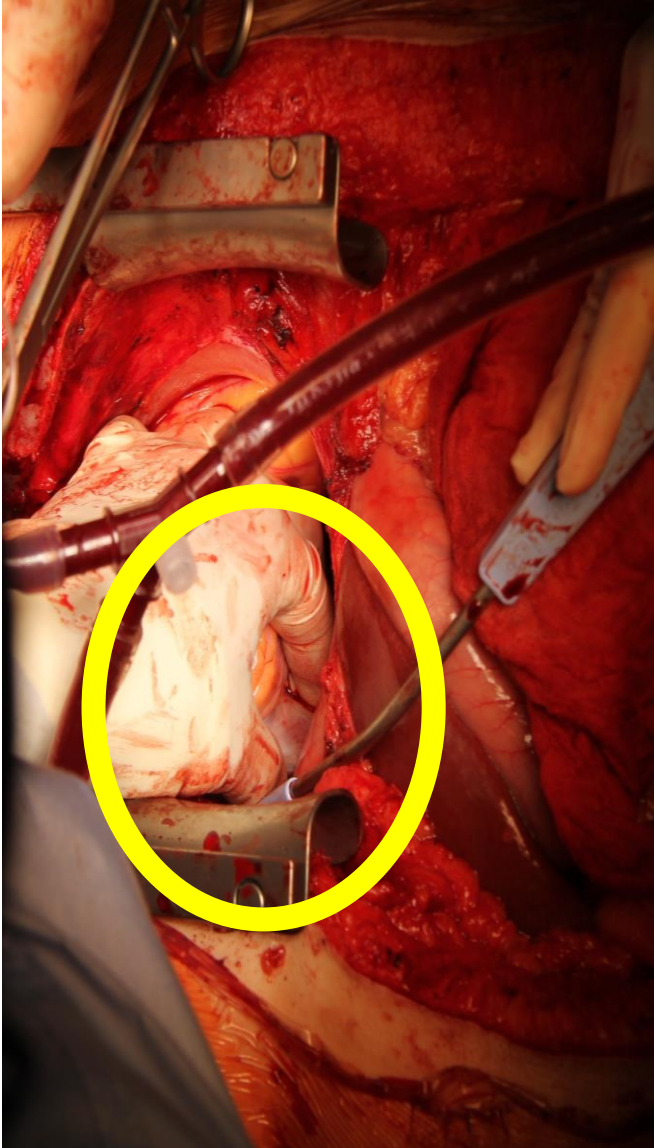
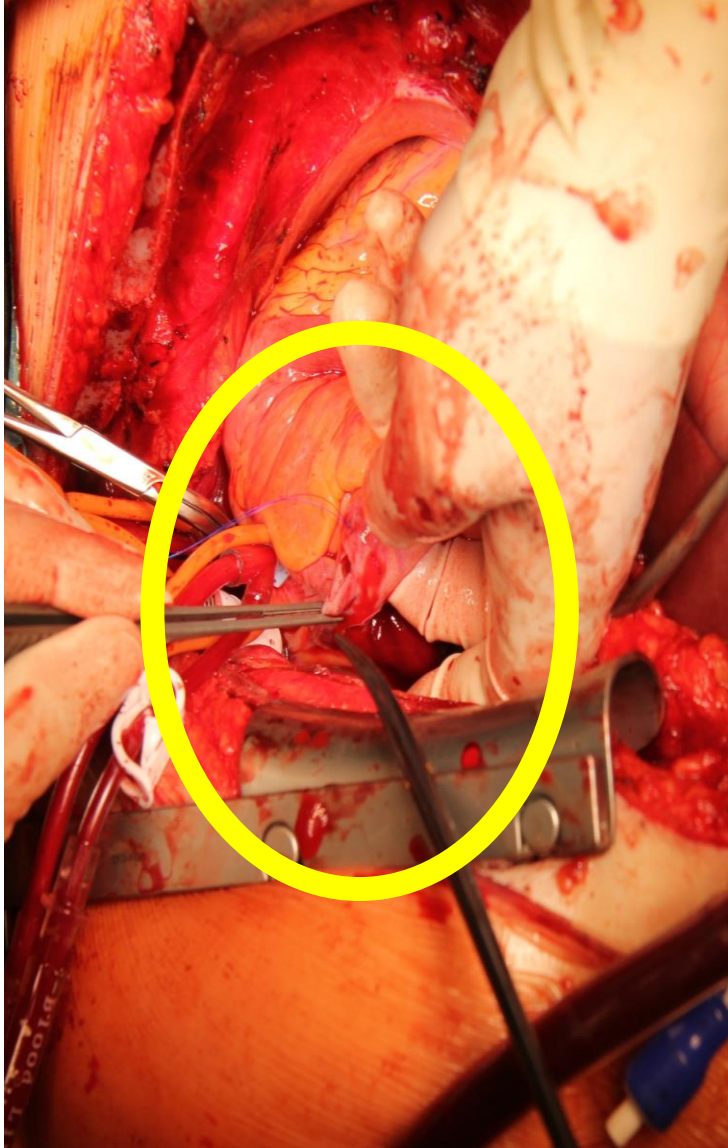
Тромбэктомия из НПВ. Удаление внеорганной опухоли с резекцией инфраранельного сегмента НПВ, аорты, добавочной почечной артерии справа, ДПК, тощей кишки длиной 15 см.

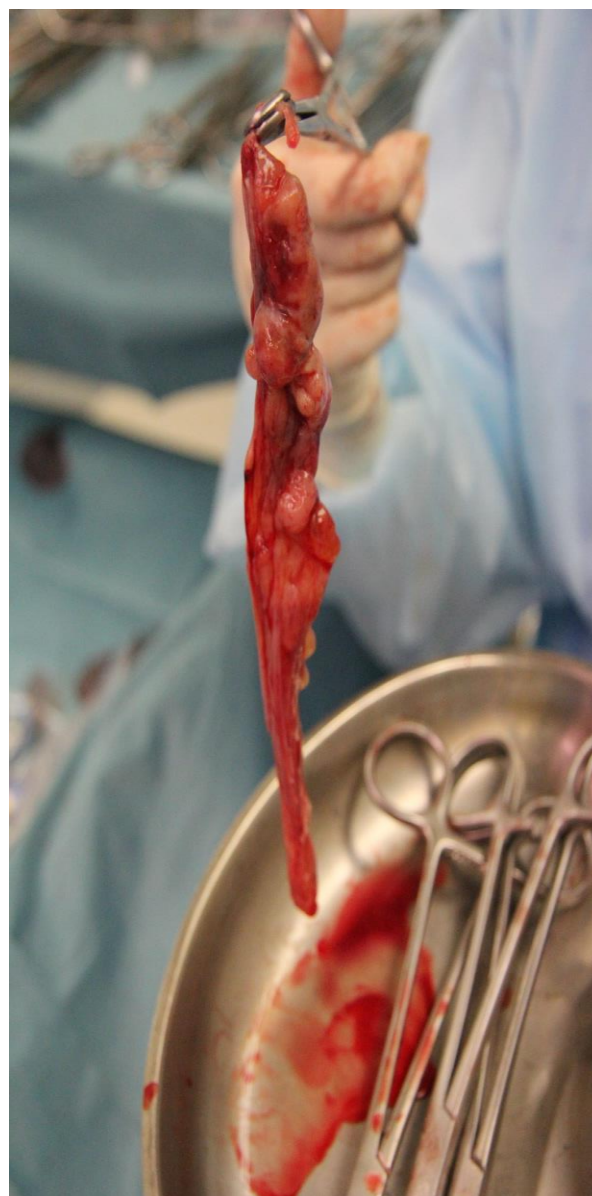
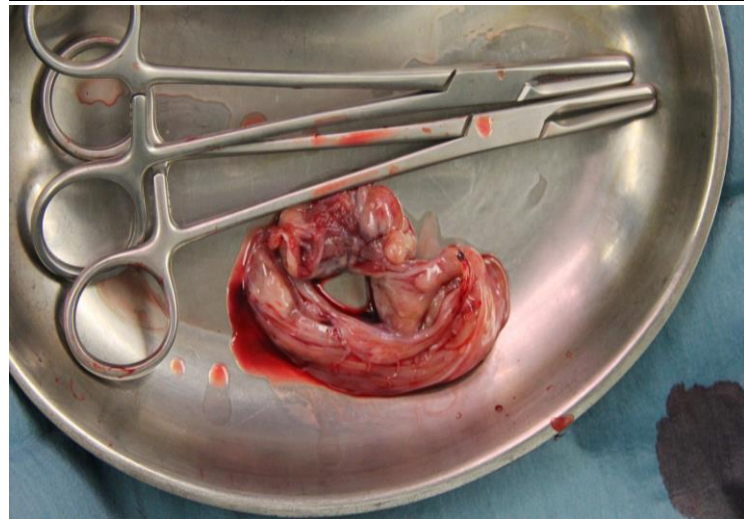
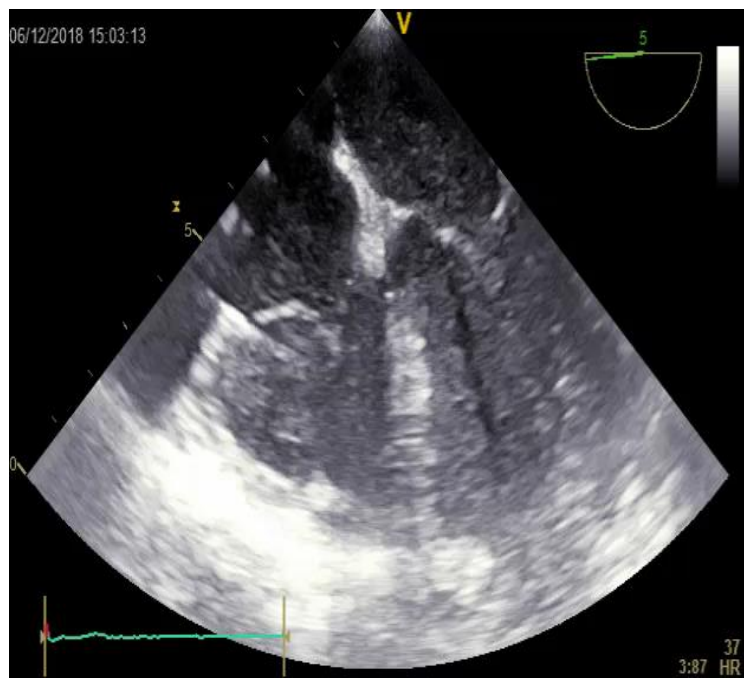
Циркулярный шов брюшной аорты. Тонкокишечный анастомоз по типу «бок-в-бок».

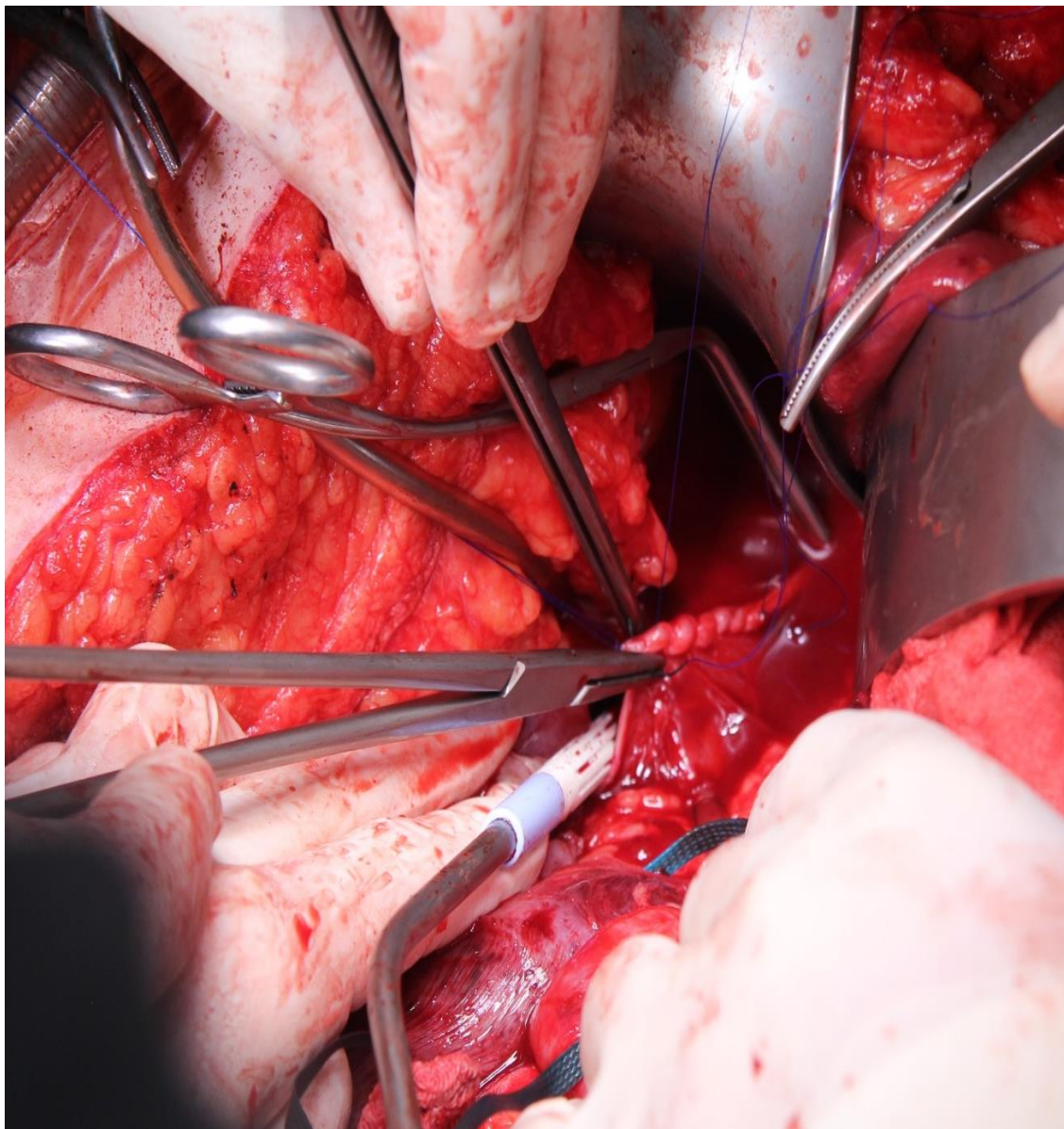
Время: 11.30-20.35 (9 ч 05 мин)

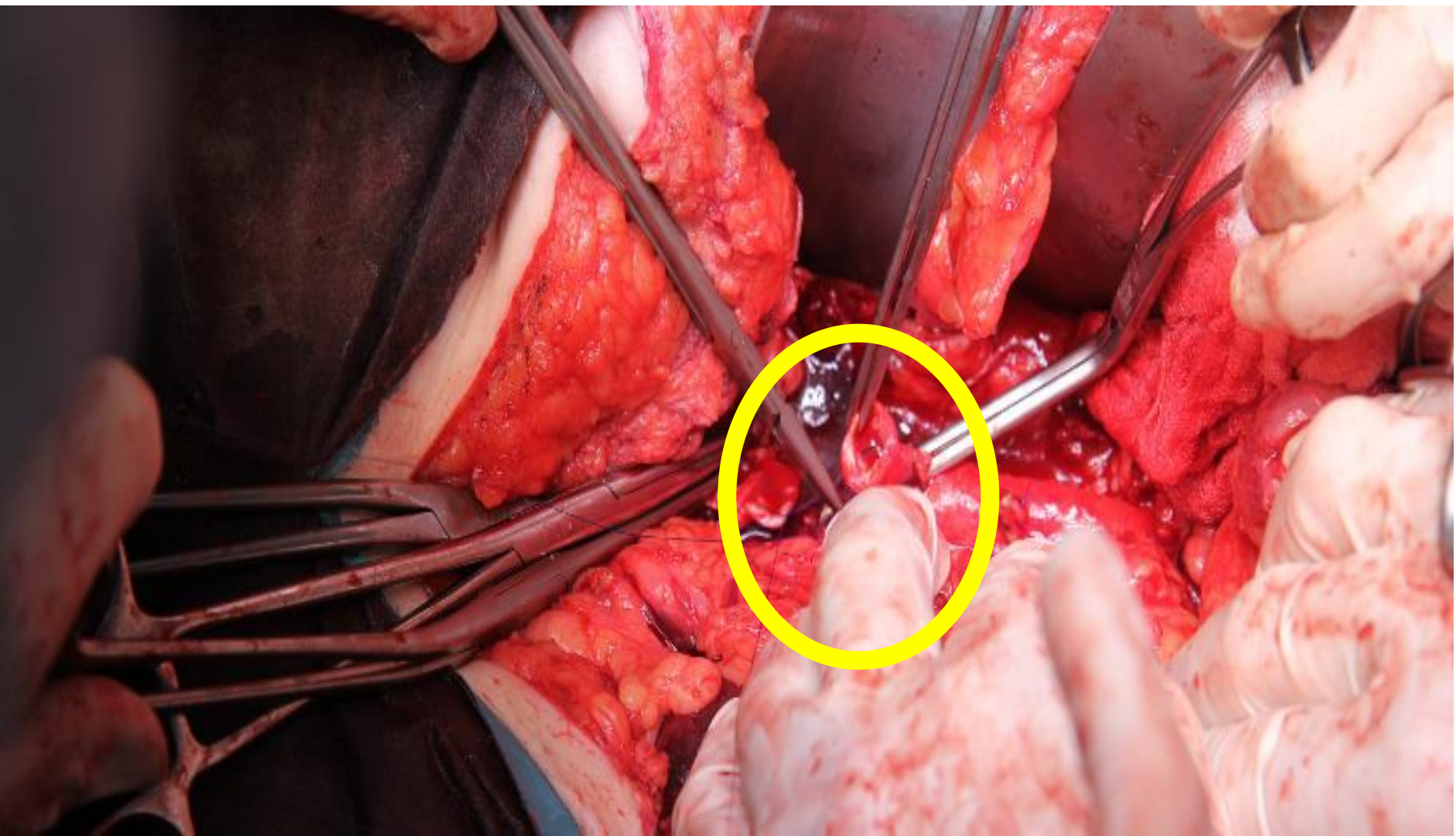
Кровопотеря 2000 мл.

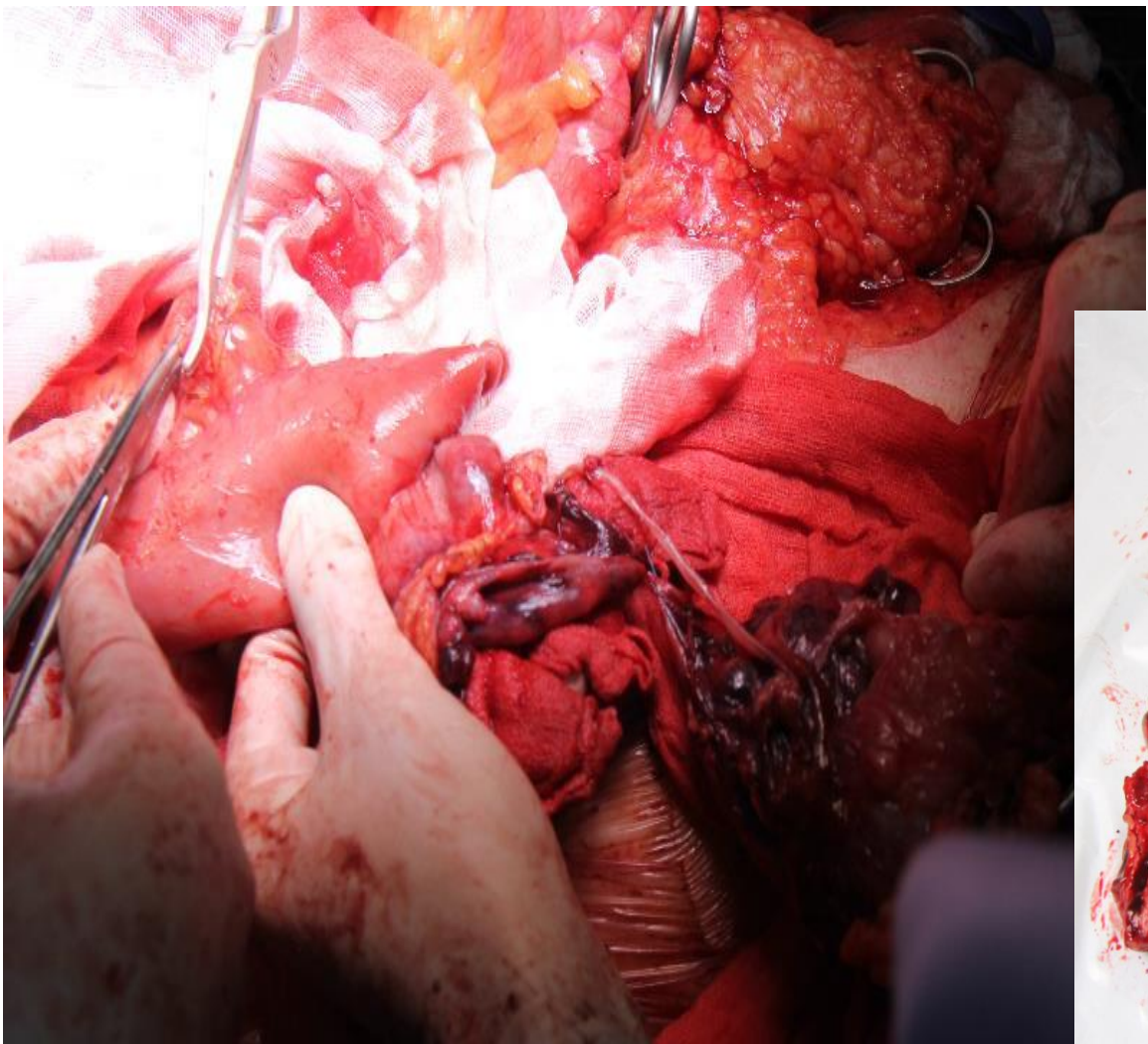


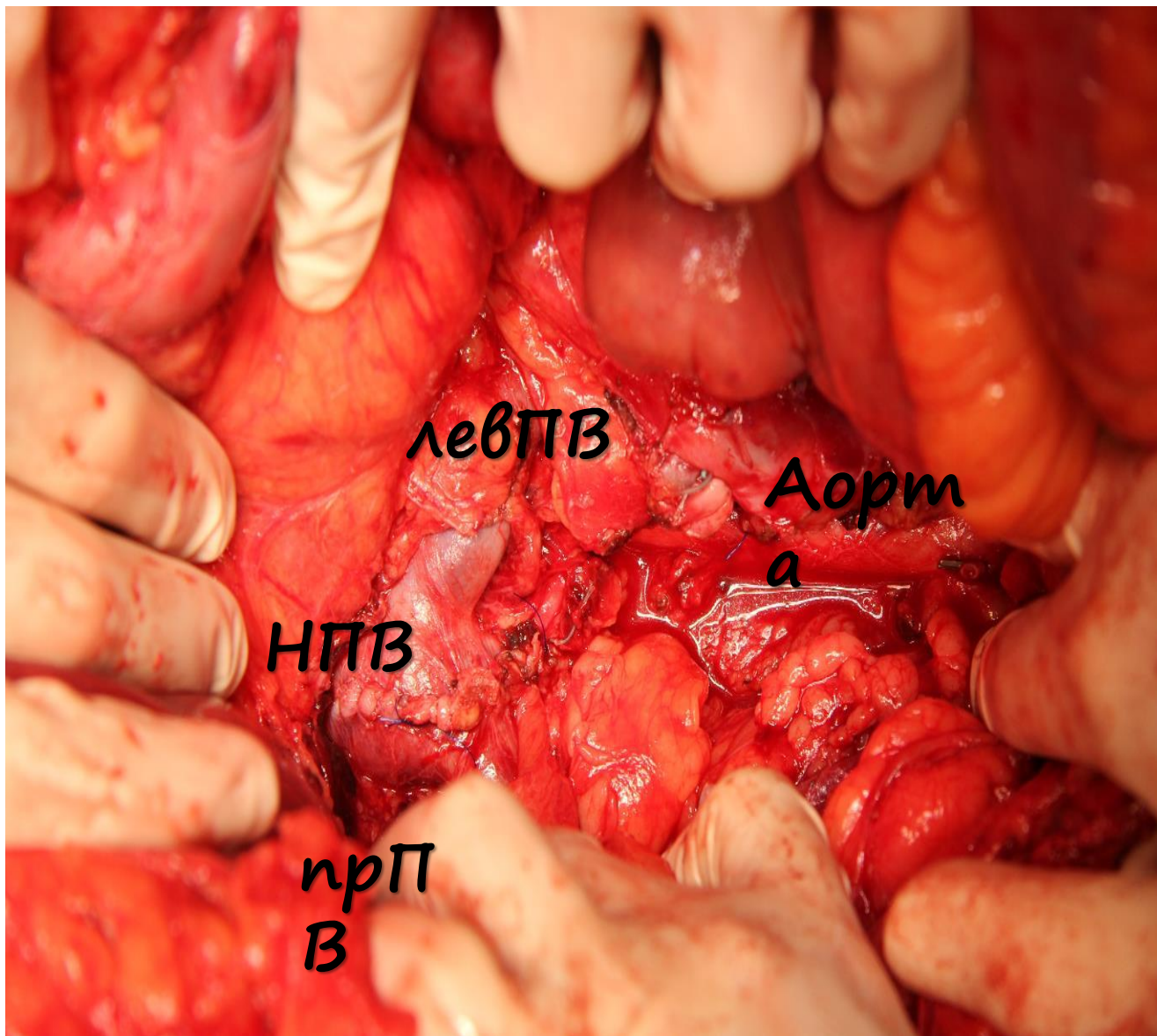












Патоморфологическое исследование:

Злокачественная полиморфноклеточная опухоль
забрюшинного пространства (Липосаркома?)

ИГХ: Рецидив лейомиосаркомы

Послеоперационное ведение:

В ОРИТ – 4 суток

Активизация – 2-е сутки

Выписка – 15-е сутки после операции.

Лечение НМГ в течение 5 дней.

С 5-го дня апиксабан 2,5 мг 2 раза в день

Последующее наблюдение (follow-up) 6 месяцев.

Проведена II линия ПХТ.

По данным КТ без локального рецидива, МТС в легких без динамики. Тромбоза НПВ, глубоких вен нижних конечностей не выявлено.



Спасибо за внимание