



Анемии и онкоассоциированные тромбозы: тактика назначения антитромботической терапии

врач-гематолог, врач-онколог, д.м.н.

Саржевский В.О.

При поддержке ООО «Пфайзер Инновации»

Факты об анемии

- Анемия - снижение Hb < 130 г/л и Ht < 39% у мужчин; Hb < 120 г/л и Ht < 36% у женщин
- Анемии выявляются у 7–20% населения Земли, а среди женщин детородного возраста и детей – у 40–50%
- Общее количество больных анемиями превышает миллиард человек!!!
- Этиология и патогенез анемий отличаются широким разнообразием
- В России анемия выявляется у 7,7% населения
- Самая частая форма анемии – железодефицитная (80-90%), на втором месте в России – анемия хронических заболеваний (5%)

Патогенетическая классификация анемий

- **постгеморрагические анемии**
 - острые
 - хронические
- **анемии, развившиеся в результате нарушения продукции эритроцитов**
 - железодефицитные
 - мегалобластные
 - сидеробластные
 - анемии хронических заболеваний
 - апластические
- **анемии, обусловленные повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические)**

Основные виды анемий:

- хроническая железодефицитная анемия
- анемия хронических заболеваний, в т.ч.:
 - при хронической болезни почек (ХБП)
 - при онкологических
 - при ревматологических заболеваниях
- мегалобластные анемии:
 - В12- и фолиеводефицитная
- гемолитические
- апластическая

Как часто встречается анемия при онкоассоциированных тромбозах*?

- 63492 пациентов с ВТЭ (регистр RIETE (Registro Informatizado Enfermedad Tromboembólica))*
- Анемия была выявлена у **21652 (34%)**, злокачественные новообразования (ЗНО) – у **14312 (23%)**
- Анемия в **57% сопутствовала ЗНО**, а 28% являлась изолированным синдромом (без сочетания с ЗНО)

Анемия является частой находкой при онкоассоциированных тромбозах!

*А. Kuperman и соавт. Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism/Journal of Thrombosis and Thrombolysis (2018) 45:360–368

Насколько опасна анемия при ВТЭ и антикоагулянтной терапии*?

Доля «больших» ** и фатальных*** кровотечений на фоне АКТ



- У пациентов с **анемией и ЗНО** - самый высокий риск «больших» и фатальных кровотечений
- У пациентов с анемией (без ЗНО) риск «больших» и фатальных кровотечений выше чем у больных с ЗНО без анемии

*А. Kuperman и соавт. Anemia and bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism/Journal of Thrombosis and Thrombolysis (2018) 45:360–368

**требуется переливание 1 и более доз крови или внутричерепное, интраспинальное, ретроперитонеальное кровотечение

***летальный исход в течение < 10 дней после эпизода «большого» кровотечения в отсутствие других причин смерти

Насколько опасна анемия при ВТЭ и антикоагулянтной терапии?

Риск «больших» и клинически значимых кровотечений на фоне АКТ
(COMMAND VTE Registry, 3027 пациентов с ВТЭ)*

	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	Hazard ratio (95% CI)	p-Value	Hazard ratio (95% CI)	p-Value
Возраст старше 75 лет	1.52 (1.14–2.02)	0.005	1.64 (1.22–2.20)	0.001
Кровотечения в анамнезе	2.55 (1.63–3.80)	< 0.001	2.38 (1.51–3.59)	< 0.001
ЗНО не в ремиссии	3.48 (2.58–4.67)	< 0.001	3.06 (2.23–4.18)	< 0.001
Анемия	2.24 (1.66–3.05)	< 0.001	1.75 (1.27–2.43)	< 0.001
Тромбоцитопения	2.47 (1.49–3.87)	< 0.001	2.11 (1.27–3.33)	0.005

*Kitae Kim и соавт. Thromb Haemost 2019 Sep 119(9):1498-1507.

Анемия и антитромботическая терапия

Анемия **НЕ ЯВЛЯЕТСЯ** противопоказанием для назначения/прекращения антикоагулянтной терапии!!!

Противопоказания для назначения антикоагулянтов*:

Абсолютные:

- «активное» кровотечение**

** требуется переливание 2 и более доз крови, снижение гемоглобина на 20 г/л по сравнению с исходным уровнем, или внутричерепное, или интраспинальное кровотечение




Относительные:

- хроническое, клинически значимое, с возможностью оценки объёма кровопотери кровотечение в течение > 48 часов

- Тромбоцитопения при уровне тромбоцитов менее $30-50 \times 10^9/\text{л}$ или тромбоцитопения с геморрагическим синдромом
- Тяжелые врожденные или приобретенные расстройства коагуляционного гемостаза
- ...

Анемия и антитромботическая терапия

Относительные противопоказания?

- требуется переливание 1 дозы крови, снижение гемоглобина на 10 г/л по сравнению с исходным уровнем 
- Кровотечение из опухоли лёгкого, желудка, толстой кишки, почки, мочевого пузыря, шейки или тела матки, при которых остановка кровотечения возможна только после хирургического (или эндоскопического) вмешательства 
- Другие состояния с клиническими симптомами, схожими с острой кровопотерей (гемолитический криз) 

**В настоящее время отсутствуют
рекомендации по выбору
анти тромботических препаратов у пациента
с анемией и онкоассоциированным
тромбозом!**

Анемия и антитромботическая терапия при различных ЗНО

Связана или может быть связана с кровотечением. ЗНО:

Лёгкого
Желудка
Толстой кишки
Почки
Мочевого пузыря
Шейки или тела матки

Не связана с
кровотечением или
низкая вероятность такой
связи
(онкогематологические
заболевания)

Учитывать риск
язвообразования в желудке у
пациентов, получающих
глюкокортикоиды (лимфомы,
множественная миелома)

Выбор антитромботических препаратов у пациента с анемией и онкоассоциированным тромбозом

- **Предпочтения при выборе антитромботических препаратов:**
 - более короткий периодом полувыведения
 - обратимыми механизмами ингибирования звеньев гемостаза
- **Если анемия связана с доказанным или предполагаемым кровотечением из ЖКТ**, следует рассматривать использование препаратов с более высоким профилем безопасности в отношении риска желудочно-кишечных кровотечений
- **При анемии хронического заболевания** (как одного из синдромов солидного ЗНО) и сопутствующем нарушении функции почек при назначении антитромботических препаратов необходимо учитывать:
 - степень нарушения функции
 - уровень эффективности/безопасности препарата при данных состояниях

Доступные опции антикоагулянтной терапии при онкоассоциированных тромбозах

- ПОАК
- НМГ
- Фондапаринукс
- Нефракционированный гепарин
- Варфарин

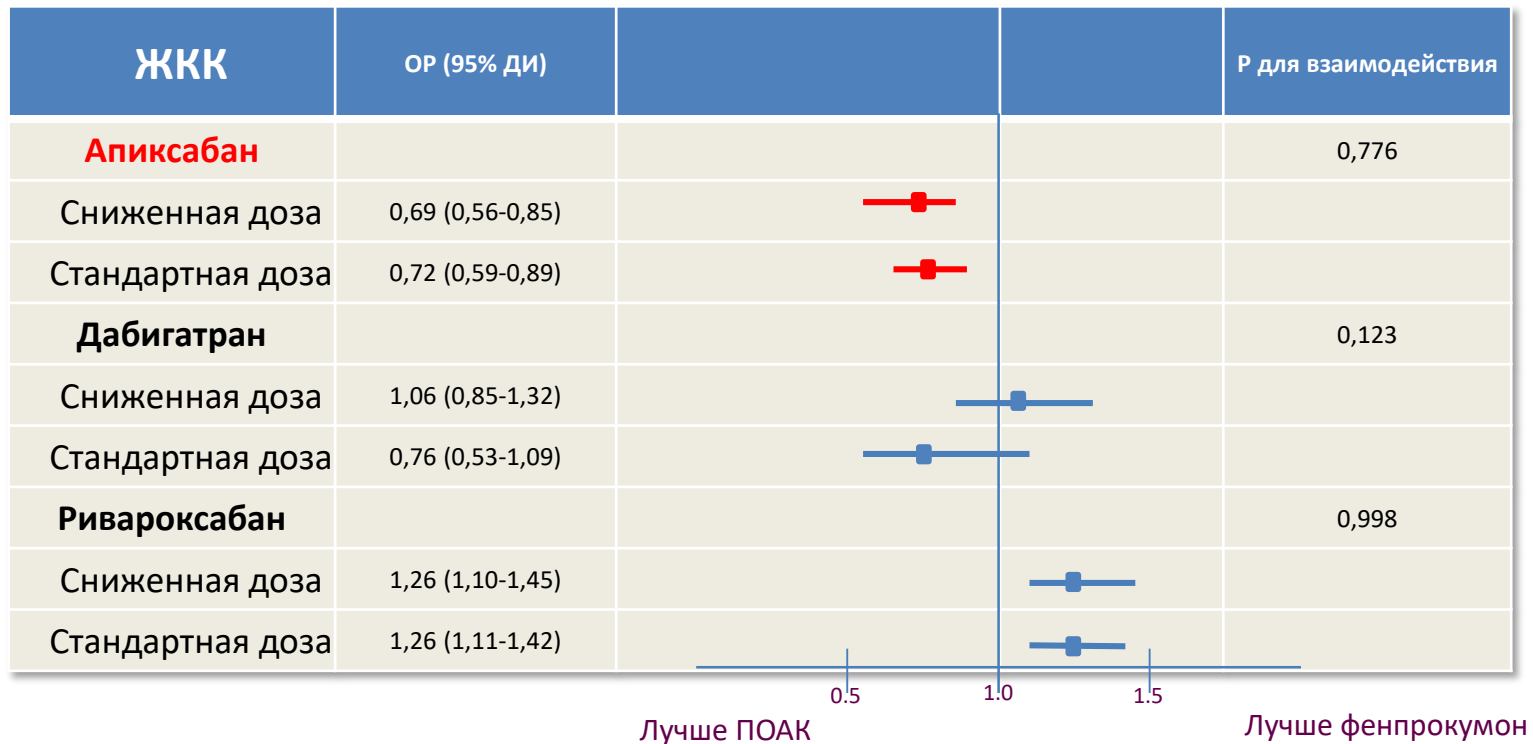
Риск желудочно-кишечного кровотечения в КИ III фазы при применении ПОАК

Препараты и дозы	Исследования	Относительный риск (95%-ный доверительный интервал)
Дабигатран 150 мг 2 раза в день	RE-LY	1,48 (1,18–1,85)
Дабигатран 110 мг 2 раза в день	RE-LY	1,08 (0,85–1,38)
Ривароксабан 20 мг 1 раз в день	ROCKET AF	1,61 (1,30–1,99)
Апиксабан 5 мг 2 раза в день	ARISTOTLE	0,89 (0,70–1,15)

Прямых сравнительных исследований ПОАК не проводилось, не прямое сравнение может иметь высокий риск допущений

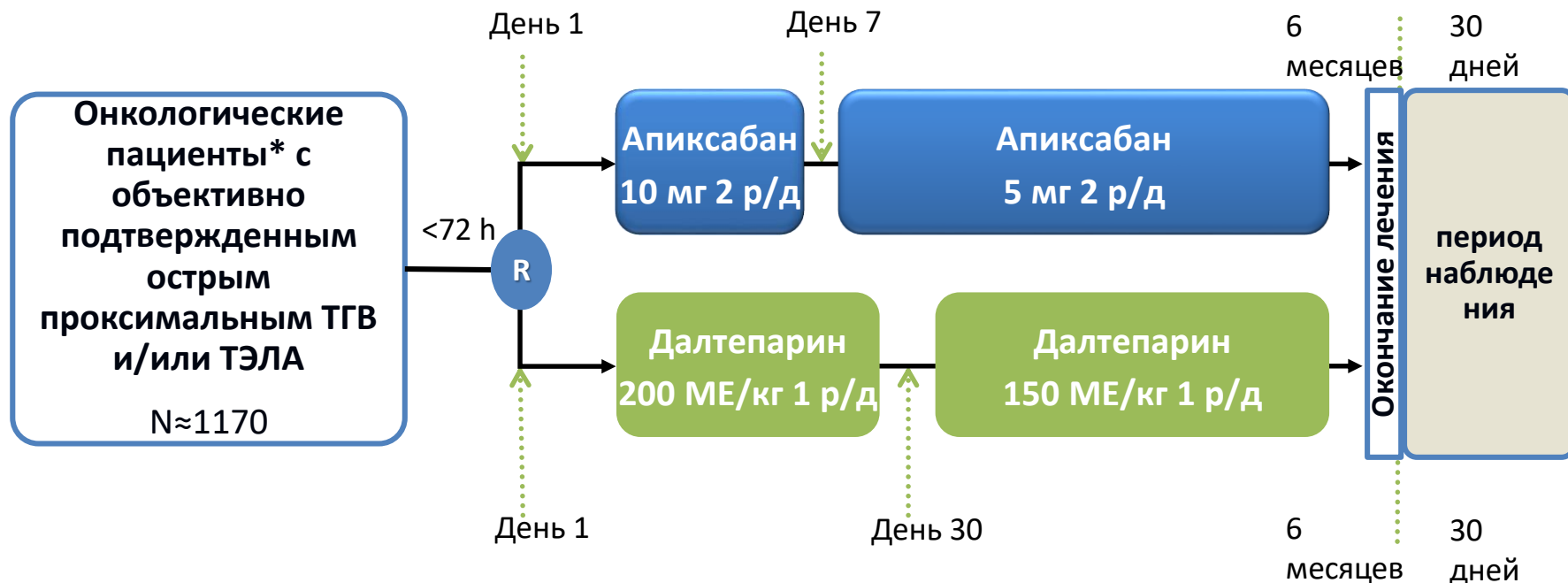
Риск желудочно-кишечного кровотечения при использовании стандартных и сниженных доз ПОАК по сравнению с фенпрокумоном в исследовании реальной практики

- ✓ Ретроспективное исследование на основе базы заявок в Германии
- ✓ **61,205** пациентов с ФП



• ФП – фибрилляция предсердий; СЭ – системная эмболия; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение

Дизайн исследования CARAVAGGIO



Первичные конечные точки

- ▶ **Эффективность** - рецидив ВТЭ, включая
 - проксимальный ТГВ нижних конечностей, ТГВ верхних конечностей (симптомный)
 - ТЭЛА (симптомная, внезапная или фатальная)
- ▶ **Безопасность** – большое кровотечение (по ISTH)

*Исключения: базальноклеточный или плоскоклеточный рак кожи, первичная опухоль головного мозга или известные метастазы в головной мозг и острый лейкоз.

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

Виды опухолей у пациентов с ВТЭ

в исследовании CARAVAGGIO

Вид опухоли	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, n (%)	33 (5,7)	52 (9,0)

CARAVAGGIO:

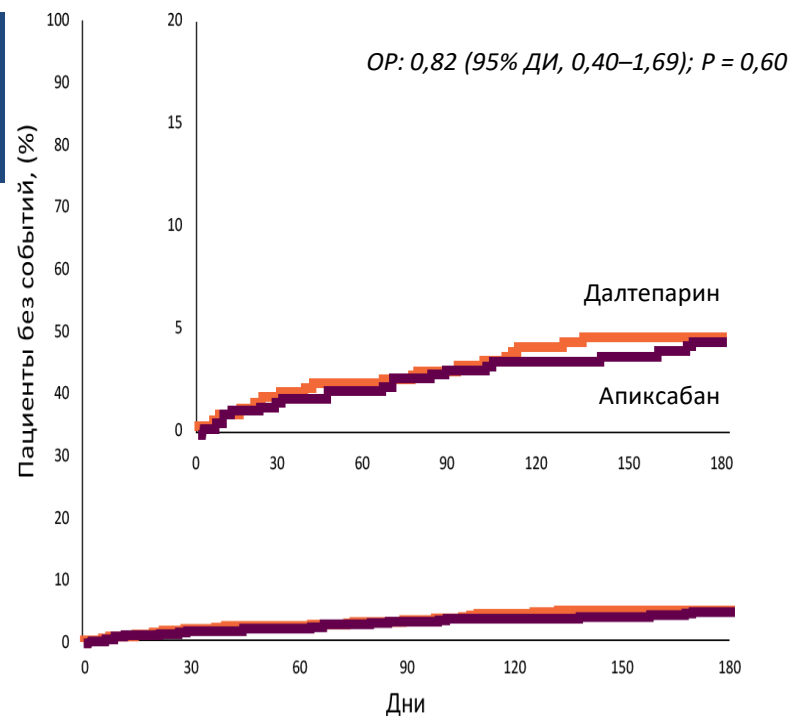
Кровотечения из желудочно-кишечного тракта

Кровотечение	Апиксабан N=576	Далтепарин N=579
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

CARAVAGGIO:

Первичные и вторичные точки безопасности

Точка безопасности	Апиксабан N=576	Далтепарин N=579	Отношение рисков (95% ДИ)
Большие кровотечения, n (%)	22 (3,8)	23 (4,0)	0,82 (0,40-1,69)
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)



ТГВ - тромбоз глубоких вен; ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; КЗНБ – клинически значимое небольшое кровотечение; ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

Выбор антитромботических препаратов у пациента с анемией и онкоассоциированным тромбозом*

DOACs (preferred for patients without gastric or gastroesophageal lesions)^a

- Apixaban (category 1)
 - ▶ 10 mg PO BID for 7 days followed by 5 mg PO BID¹²⁻¹⁵
- Edoxaban (category 1)
 - ▶ Initial therapy with LMWH^{b,3,4} or UFH^{c,5} for at least 5 days followed by edoxaban 60 mg PO daily (or 30 mg PO daily in patients with Cockcroft-Gault estimated CrCl 30–50 mL/min or weight <60 kg or concomitant potent p-glycoprotein inhibitors)^{d,6,7}
- Rivaroxaban
 - ▶ 15 mg PO BID for the first 21 days followed by 20 mg daily⁸⁻¹¹

LMWH (preferred for patients with gastric or gastroesophageal lesions)

- ▶ Dalteparin (category 1)
 - ◊ 200 units/kg SC daily for 30 days, then switch to 150 units/kg once daily^{e,4,16,17}
- ▶ Enoxaparin
 - ◊ 1 mg/kg SC every 12 hours (can consider decreasing intensity to 1.5 mg/kg daily after first month)

Stroke, Systemic or Venous Thromboembolism 1439

Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study

Noémie Kraaijpoel¹ Marcello Di Nisio² Frits I. Mulder¹ Nick van Es¹ Jan Beyer-Westendorf³

ТОЛЬКО у пациентов с ЗНО желудка и гастроэзофагеальным раком предпочтение следует отдавать НМГ

*NCCN, 2021

Выбор антитромботических препаратов при анемии хронического заболевания, связанной с ХБП

Пациенты с ХБП, согласительные рекомендации Н-С. Diener¹

Хроническая болезнь почек

Первый выбор

Пациенты с НФП и стабильной стадией III ХБП (КК 30–49 мл/мин) могут лечиться **апиксабаном** 5 мг 2 раза в день (2,5 мг 2 раза в день при 3 критериях из 2: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин сыворотки $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)) **или ривароксабаном** 15 мг 1 раз в день (после 15 мг 2 раза/сут на протяжении первых 3 недель)

Второй выбор

Дабигатран 110 мг 2 раза в день

Не рекомендовано

Дабигатран 150 мг 2 раза в день, ривароксабан 20 мг 1 раз в день, эдоксабан* 60 мг 1 раз в день

НФП – неклапанная фибрилляция предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек

1. Diener HC et al. Eur Heart J. 2017 Mar 21; 38 (12): 860–868.

Пациент с анемией

Алгоритм при онкоассоциированном тромбозе*

- I. Выявить причину анемии - исключить кровотечение или определить его источник до начала антитромботической терапии
 - a. Лабораторные исследования:
 - общий анализ крови,
 - биохимический анализ крови (билирубин),
 - обмен железа,
 - витамин B12,
 - фолиевая кислота,
 - общий анализ мочи (гемосидерин),
 - b. Консультации специалистов:
 - хирург, гинеколог, гематологом,
 - c. Инструментальные исследования:
 - ФГДС, ФКС, УЗИ малого таза и др.,
- II. Начать лечить анемию (по возможности):
 - гемотрансфузия,
 - эндоскопический гемостаз при кровотечении из ЖКТ,
 - терапия гемолитического криза и др.

*Мнение эксперта (Саржевский В.О., 2021)

Пациент с анемией

Алгоритм при онкоассоциированном тромбозе*

III. Антитромботическая терапия:

- убедиться в отсутствии абсолютных противопоказаний для антикоагулянтной терапии
- у пациентов с ЗНО желудка и гастроэзофагеальным раком использовать НМГ
- у пациентов с ЗНО другой локализации (в т.ч. онкогематологические заболевания) предпочтение отдать ПОАК (апиксабан (уровень доказательности 1), ривароксабан)
- учитывать риски кровотечения из ЖКТ у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, получающими глюкокортикоиды
- при анемии и нарушении функции почек рассмотреть использование апиксана

IV. Лечение анемии в плановом порядке

- препараты железа,
- витамин B12,
- фолиевая кислота,
- препараты эритропоэтина,
- глюкокортикоиды,
- **при необходимости - коррекция** антитромботической терапии

*Мнение эксперта (Саржевский В.О., 2021)

Выводы:

- Анемия - частая находка у больных с онкоассоциированными тромбозами
- Анемия значительно повышает риск тяжелых кровотечений и летального исхода на фоне антитромботической терапии при онкоассоциированных тромбозах
- Определение возможности и состава антитромботической терапии у пациента с анемией и онкоассоциированным тромбозом – всегда индивидуальное решение, требующее мультидисциплинарного подхода
- В большинстве случаев для проведения антикоагулянтной терапии предпочтение отдается ПОАК (уровень доказательности 1 для апиксабана)
- Только у пациентов с ЗНО желудка и гастроэзофагеальным раком предпочтение следует отдавать НМГ

Спасибо за внимание!

