

29 сентября – 1 октября 2020 г. в Казани прошел Российский национальный конгресс кардиологов 2020 «Кардиология 2020 – новые вызовы и новые решения». Предлагаем читателям познакомиться с обзорами некоторых выступлений.

Симпозиум

Венозные тромбозы: что нового в лечении и профилактике

При поддержке компании «Пфайзер».

Для цитирования: Венозные тромбозы: что нового в лечении и профилактике. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 97–101. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200471

Symposium

Venous Thromboembolism: What's New in Treatment and Prevention"

Prepared with the support of Pfizer.

For citation: Venous Thromboembolism: What's New in Treatment and Prevention. Consilium Medicum. 2020; 22 (12): 97–101. DOI: 10.26442/20751753.2020.12.200471

Канцерассоциированные тромбозы: проблема и ее решение

Профессор Института кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Е.П. Панченко начала свой доклад с актуализации проблемы венозных тромбозов у онкологических больных, подчеркнув, что основной причиной смерти у этой категории пациентов является прогрессирование онкологического заболевания, при этом второе место занимают тромбозы легочной артерии (ТЭЛА) – 9% и инфекционные осложнения – 9% [1]. По данным одного из последних регистров Garfield-VTE, который объединил почти 10 тыс. пациентов с венозными тромбозами (ВТЭО) за 2 года наблюдений, в структуре причин смерти пациентов с ВТЭО рак занимает более 50% [2].

В чем заключаются особенности лечения пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА у больных с активным онкозаболеванием? Метаанализ показал, что продленная терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) у онкологических пациентов с ВТЭО способствует уменьшению риска рецидивирующего венозного тромбоза при практически одинаковой частоте больших кровотечений в сравнении с длительной терапией антагонистами витамина К (АВК) [3]. Эти данные положены в основу рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению ТЭЛА (2014 г.): для больных ТЭЛА и раком следует иметь в виду, что лечение НМГ (подкожно, доза в зависимости от массы тела) в первые 6 мес предпочтительнее АВК [4].

Появились прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) – дабигатран, ривароксабан, апиксабан, которые продемонстрировали способность «не хуже, чем варфарин», осуществлять лечение и профилактику ВТЭО в подгруппах онкологических больных [5–7].

Первое исследование прямого сравнения НМГ (далтепарин) и ПОАК (эдоксабан) у онкологических больных HOKUSAI-VTE Cancer (n=1046) показало, что эдоксабан не уступает по эффективности далтепарину в снижении частоты рецидивов ВТЭО (6,5% vs 8,8% соответственно), но при этом увеличивает частоту больших кровотечений, глав-

ным образом из желудочно-кишечного тракта – ЖКТ (5,6% vs 3,2% соответственно) [8]. Во втором исследовании SELECT-D (n=406), в котором сравнивали НМГ (далтепарин) и ривароксабан, получены аналогичные результаты: ривароксабан демонстрировал эффективность, сопоставимую с далтепарином (4% vs 11% соответственно), но также увеличивал риск больших кровотечений (6% vs 4% соответственно) [9]. Выполнено еще одно небольшое исследование ADAM VTE (n=287), показавшее, что лечение онкологических больных с ВТЭО апиксабаном приводит к снижению частоты рецидивов ВТЭО в сравнении с далтепарином (0,7% vs 6,3% соответственно), при этом апиксабан, в отличие от двух предыдущих ПОАК, не вызывает увеличения частоты больших кровотечений (0% vs 1,4% соответственно) [10].

Большое значение для клинической практики имеют результаты открытого рандомизированного исследования CARAVAGGIO, цель которого – определить, окажется ли пероральный апиксабан «не хуже», чем подкожный далтепарин, в лечении ВТЭО у онкологических больных [11]. Согласно полученным данным, апиксабан не уступал по эффективности далтепарину, частота рецидивов ВТЭО в группе апиксабана значительно ниже, чем в группе далтепарина: 5,6% (n=32) vs 7,9% (n=46) соответственно (отношение рисков – ОР 0,63, 95% доверительный интервал – ДИ 0,37–1,07; $p < 0,001$ для «не хуже» и 0,09 для «лучше»). Основную часть рецидивов венозных тромбозов составляла ТЭЛА: 3,3 и 5,5% у больных, получавших апиксабан и далтепарин соответственно. Наряду с эффективностью «не хуже» апиксабан сопоставим с далтепарином и по безопасности: частота больших кровотечений в группах апиксабана и далтепарина составляла 3,8% (n=22) vs 4% (n=23), из них больших кровотечений из ЖКТ – 1,9% (n=11) vs 1,7% (n=10), больших не-ЖКТ-кровотечений – 1,9% (n=11) vs 2,2% (n=13) соответственно.

Полученные результаты позволили сделать следующие заключения:

- пероральный апиксабан оказался не хуже подкожных инъекций далтепарина при лечении ВТЭО у онкологических больных;

- в отличие от ривароксабана и эдоксабана у больных, получавших апиксабан, не отмечено увеличение риска больших кровотечений, в том числе из ЖКТ;
- CARAVAGGIO – самое крупное на сегодняшний день исследование, изучавшее ПОАК в лечении ВТЭО у онкобольных;
- результаты исследования увеличивают долю больных с раком ассоциированным тромбозом, которые могут лечиться ПОАК, включая больных с раком ЖКТ;
- есть все основания полагать, что рекомендации ESC и ERS по диагностике и лечению ТЭЛА (2019 г.) будут обновлены за счет добавления апиксабана в перечень ПОАК, применение которых рекомендовано при раком ассоциированных ВТЭО.

Оптимизация стратегии длительной антикоагулянтной терапии венозных тромбоземболических осложнений

Профессор ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» И.С. Явелов посвятил свой доклад проблеме применения длительной антикоагулянтной терапии (АКТ) у больных с ВТЭО, у которых отсутствуют злокачественные новообразования. Докладчик напомнил слушателям основные принципы современного подхода к лечению ТГВ/ТЭЛА: длительность лечения острого эпизода составляет 3 мес, после чего принимается решение либо о прекращении АКТ, либо о переходе к продленному (extended) лечению с целью вторичной профилактики ВТЭО, продолжительность которого для каждого пациента устанавливается индивидуально, с учетом рисков рецидива и кровотечений.

В 2019 г. ESC обновило рекомендации по ТЭЛА, предложив новую шкалу стратификации риска рецидива ТЭЛА [12]. Поскольку риск развития рецидива у проксимального ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА практически одинаковый, эту шкалу можно использовать и для данной патологии. Согласно этой шкале, самый низкий (<3% в год) риск рецидива венозного тромбоза имеют пациенты с крупными факторами риска исходных ТГВ/ТЭЛА, действие которых прекратилось (например, операция под общим наркозом >30 мин, травма с переломами). С учетом этого в рекомендациях ESC по ТЭЛА [12] 2019 г. и рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей (АССР) [13] 2016 г. записано, что больным с проксимальным ТГВ/ТЭЛА, связанным с крупным транзиторным фактором риска, рекомендуется прекратить прием антикоагулянтов после 3 мес. На другом конце шкалы находятся больные с очень высоким (>8% в год) риском развития рецидива ВТЭО – это пациенты со злокачественными новообразованиями, антифосфолипидным синдромом, повторным эпизодом ТГВ/ТЭЛА в отсутствие крупных преходящих/обратимых факторов риска. У данной категории больных риск рецидива ВТЭО сохраняется неопределенно долго, и на сегодняшний день им рекомендован длительный (вероятно, пожизненный) прием антикоагулянтов [12]. Промежуточное положение («серая зона») занимает разнородная группа больных со средним (3–8% в год) риском рецидива ВТЭО, которая включает больных с преходящими/обратимыми факторами риска с ≤10-кратным риском развития ТГВ/ТЭЛА (например, госпитализация с острым заболеванием длительностью <3 дней, гормональная контрацепция), больных с незлокачественными персистирующими факторами риска (например, воспаление толстого кишечника, активное аутоиммунное заболевание) и больных, у которых не было выявляемых факторов риска. У всех категорий больных «серой зоны» следует рассмотреть неопределенно долгое применение ПОАК [12].

Имеются исследования, в которых сравнивали ПОАК в раннем лечении проксимального ТГВ/ТЭЛА со стандартной терапией с переходом на АВК [14–18]. В этих исследованиях апиксабан (AMPLIFY) [14] и ривароксабан

(EINSTEIN-DVT и -PE) [15, 16] могли назначать больным с 1-го дня АКТ, а дабигатран (RE-COVER I и II) [17, 18] – только после как минимум 5 сут лечения парентеральными антикоагулянтами. Результаты данных исследований показали, что по эффективности ПОАК всегда «не хуже» стандартного лечения, а по безопасности имеют дополнительные преимущества. Во всех исследованиях количество крупных кровотечений в группе ПОАК было меньше: апиксабан – ОР 69%, $p<0,001$, ривароксабан – ОР 46%, $p=0,002$, дабигатран – ОР 27%, $p>0,05$; ОР 40% vs варфарин, $p<0,05$, а в исследованиях апиксабана и дабигатрана – также меньше крупных + клинически значимых некрупных кровотечений: апиксабан – ОР 56%, $p<0,001$, дабигатран – ОР 38%, $p<0,05$.

В исследовании AMPLIFY (n=5395) больные в первые 7 дней еще, как правило, получали парентеральные антикоагулянты (в основном эноксапарин), и даже в сравнении с эноксапарином частота крупных кровотечений на апиксабане меньше. В последующем апиксабан сравнивали с АВК, и частота крупных кровотечений в группе апиксабана также меньше при как минимум равной эффективности в сравнении со стандартным подходом [14]. Таким образом, имеются доказательства, что при лечении проксимального ТГВ/ТЭЛА апиксабан безопаснее стандартного лечения – в сравнении как с парентеральными антикоагулянтами, так и АВК.

Еще один важный аспект – это качество использования АВК, которое зависит от среднего времени нахождения международного нормализованного отношения в терапевтическом диапазоне (должно быть не меньше 70%). В исследовании AMPLIFY у больных с проксимальным ТГВ/ТЭЛА с наиболее качественным лечением АВК (>68%) апиксабан сохранял преимущество по безопасности (крупные кровотечения) при сопоставимой эффективности (ВТЭО/смерть от ВТЭО) [14].

При длительной терапии ПОАК больных с проксимальным ТГВ/ТЭЛА риск развития рецидивов со временем снижается, что позволило предположить, что, возможно, в отдаленной перспективе можно уменьшить дозу антикоагулянта и тем самым повысить безопасность. Эта гипотеза подтверждена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AMPLIFY-EXT (n=2482) [19], которое продемонстрировало возможность назначения апиксабана в уменьшенной дозе – 2,5 мг 2 раза в сутки – при продленной АКТ без снижения эффективности лечения. Наличие группы плацебо в этом исследовании позволило оценить частоту развития рецидива ТГВ/ТЭЛА у больных, у которых раньше допускалось прекратить АКТ, которая оказалась достаточно высокой – 8,8% за 12 мес наблюдения. В то же время апиксабан существенно защищал таких больных: частота рецидивов ТГВ/ТЭЛА при лечении апиксабаном в полной дозе (5 мг 2 раза в сутки) составляла 1,7%, причем при уменьшении дозы апиксабана в 2 раза в отдаленной перспективе (через 6–12 мес после использования полной дозы) эффективность оставалась на прежнем уровне – 1,7%. Наряду с этим снижение дозы апиксабана позволило увеличить безопасность АКТ: частота клинически значимых некрупных кровотечений при использовании половинной дозы апиксабана ниже – 3% (ОР 1,29 [0,72–2,33]) и сопоставима с плацебо (2,3%), в то время как при использовании полной дозы этот показатель составлял 4,2% (ОР 1,82 [1,05–3,18]) [19]. Эти результаты дают надежду удержать больше больных на длительной многолетней (а иногда пожизненной) АКТ, если она им показана.

Перипроцедуральная антикоагуляция

Следующий доклад, с которым выступил профессор ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» М.И. Зямиятин, посвящен чрезвычайно важной теме – правилам приема антикоагулянтов при проведении операций и травматичных процедур (перипроцедуральной антикоагуляции).

Известно, что у пациентов, принимающих антикоагулянты или антиагреганты, риск периоперационных осложнений, связанных с нарушением системы гемостаза, повышен. С другой стороны, отмена, например, ацетилсалициловой кислоты большим ишемической болезнью сердца в 3 раза повышает риск развития инфаркта миокарда. Более того, 2/3 всех внезапных кардиальных осложнений в периоперационном периоде связаны с отменой антикоагулянтов или антитромботиков.

Почему так происходит? Одной из причин является то, что тактику периоперационной АКТ определяют многие врачи. Проведено исследование (опрос врачей), показавшее, что в реальной клинической практике тактику периоперационной АКТ только примерно в 1/2 случаев определяет кардиолог, в остальных случаях – врачи самых разных специальностей: врач, проводящий процедуру (36%), врач общей практики (28%), фармацевт (15%) и др. [20]. Еще одним фактором повышенного риска осложнений, развивающихся во время или после проведения операций и травматичных процедур у пациентов, принимающих антикоагулянты, является несоблюдение рекомендованных схем АКТ в периоперационном периоде. В недавнем российском исследовании показано, что несоблюдение рекомендованных схем или увеличение сроков возобновления АКТ у больных, принимавших АКТ при проведении плановых операций, увеличивало риск развития осложнений более чем в 4 раза (отношение шансов – ОШ 4,12; 95% ДИ 1,92–7,21, $p=0,024$) [21].

Одной из причин несоблюдения рекомендованных схем АКТ при проведении операций является то, что в реальной клинической практике врачи зачастую отменяют любые антикоагулянты за то время до операции, за которое привыкли это делать в случае лечения варфарином, не учитывая различия в фармакокинетике между различными группами антикоагулянтов. Так, показано, что при плановом протезировании суставов врачи отменяли варфарин за 5 дней до операции в 53% случаев и ПОАК – за 5 дней до операции у каждого третьего больного [20]. Очевидно, это связано с недостатком знаний и опыта ведения таких больных.

Правила безопасности при выполнении операции на фоне антикоагулянтов сегодня хорошо определены:

- оценка возможности и целесообразности выполнения операции на фоне приема или отмены антикоагулянтов должна включать анализ причин их назначения, анатомических особенностей зоны вмешательства;
- надо оценить риск развития ВТЭО и риск развития кровотечений.

В качестве лучшего способа снижения риска геморрагических или тромботических осложнений у пациентов, получающих АКТ, предлагается ОТЛОЖИТЬ выполнение операции, если:

- в течение трех предшествующих месяцев у пациента развился артериальный или венозный тромбоз (ВТО, ТЭЛА, инфаркт миокарда, транзиторная ишемическая атака или инсульт);
- в течение трех предшествующих месяцев у пациента был эпизод большого кровотечения, т.е. кровотечения, вызвавшего снижение гемоглобина более чем на 20 г/л, или потребовавшего переливания двух доз эритроцитной массы, или представлявшего угрозу жизни.

Если плановую операцию возможно отсрочить, то следует отложить ее минимум на 3 мес или, лучше, на 6 мес. При длительной АКТ риски рецидивов ВТЭО и кровотечений со временем снижаются, что показано в исследовании AMPLIFY [14]. Даже если пациенту показан пожизненный прием антикоагулянтов, через 6 мес он переходит на более низкие дозы, при которых, как это показано для апиксабана 2,5 мг, вероятность геморрагических осложнений приближается к плацебо. В то же время риск развития тромботических осложнений сохраняется, что необходимо учитывать, и следует

вести пациента на низких дозах антикоагулянта, но не отменять его.

Далее докладчик подчеркнул, что наибольшее количество ошибок связано с «мост-терапией». Следует признать, что любой переход с одного антикоагулянта на другой всегда увеличивает риск, поскольку антикоагулянты, которые используются для «мост-терапии» и для длительной АКТ – НМГ и ПОАК, – не имеют четкого лабораторного мониторинга, позволяющего определить уровень нарушений гемостаза и сохранить его при переходе с одного препарата на другой. Как показано в Регистре ORBIT-AF, переход на «мост» у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих АКТ, значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (ОР 1,62; 95% ДИ 0,95–2,78, $p=0,02$), кровотечений (ОР 3,84; 95% ДИ 2,07–7,14, $p<0,0001$), всех серьезных нежелательных явлений (ОР 1,94; 95% ДИ 1,38–2,71, $p<0,0001$) [22].

По данным метаанализа, терапия «моста», если он начинается до операции и продолжается после операции при проведении травматических процедур, всегда увеличивает риск кровотечений, даже если не влияет на частоту тромботических событий [23].

Наиболее простая схема приема ПОАК в периоперационном периоде состоит в следующем: при высоком риске развития осложнений препарат отменяют за двое суток, при низком риске – за сутки до операции; возобновляют прием препарата при низком риске – сразу после операции (независимо от функции почек для апиксабана), при высоком риске – на вторые сутки после операции, т.е. как можно раньше [24]. Эти данные представлены в многоцентровом исследовании PAUSE, которое включало 3007 пациентов с фибрилляцией предсердий, длительно принимающих ПОАК и нуждающихся в плановом оперативном вмешательстве. Больные разделены в зависимости от риска кровотечений на две группы:

- 1) группа низкого риска (эндоскопические исследования ЖКТ, установка кардиостимуляторов, лечение и экстракция зубов, биопсия кожи, операции при катаракте);
- 2) группа высокого риска (нейрохирургические, онкологические, реконструктивные и другие большие вмешательства).

Антикоагулянты в группе высокого риска отменяли за двое суток, в группе низкого риска – за сутки до плановой операции/травматичных процедур. Оценивали частоту осложнений в течение 30 дней после операций. Лучшие результаты получены для ПОАК, которые принимаются 2 раза в сутки (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Наименьший риск развития тромботических осложнений (артериальных и венозных тромбоемболий) наблюдался в группе апиксабан (0,19%) vs дабигатран (0,50%) и ривароксабан (0,42%) при одинаковом риске кровотечений.

Для того чтобы обеспечить безопасность приема антикоагулянтов в условиях стационара, лучший способ – прописать протокол назначения антитромботической терапии, как это сделано в Центре им. Н.И. Пирогова.

Литература/References

1. Khorana AA, Francis CW, Culakova E et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007; 5 (3): 632–4.
2. Garfield.
3. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. *Expert Rev Hematol* 2017; 10 (1): 15–22.
4. Рекомендации ESC/ERS, 2014. [Рекомендация ESC/ERS, 2014 (in Russian).]
5. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. *Thromb Haemost* 2015; 114: 150–7.
6. Prins MH, Lensing AW, Brighton TA et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2014; 1 (1): e37–46.

7. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13 (12): 2187–91.
8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378: 615–24.
9. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; 36: 2017–23.
10. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher J et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (2): 411–21. DOI: 10.1111/jth.14662
11. Agnelli G, Becattini C, Meyer G et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): 1599–607.
12. Рекомендации ЕКО по ТЭЛА, 2019. [Rekomendatsii EKO po TELA, 2019 (in Russian).]
13. Kearon C., Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016; 149 (2): 315–52.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799–808.
15. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499–510.
16. Büller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287–97.
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342–52.
18. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ et al. Treatment of Acute Venous Thromboembolism With Dabigatran or Warfarin and Pooled Analysis. *Circulation* 2014; 129: 764–72.
19. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699–708.
20. Flaker GC, Theriot P, Binder LG et al. Management of Periprocedural Anticoagulation: A Survey of Contemporary Practice. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68 (2): 217–26.
21. Уддин Л.Н., Егоров А.В., Соколова А.А. и др. Особенности тромбозмболических и геморрагических осложнений при плановых хирургических вмешательствах у больных с фибрилляцией предсердий. *Рацион. фармакотерапия в кардиологии*. 2019; 15 (3): 315–21. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-315-321 [Uddin L.N., Egorov A.V., Sokolova A.A. et al. Features of Thromboembolic and Hemorrhagic Complications in Planned Surgical Interventions in Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacother Cardiol*. 2019; 15 (3): 315–21. DOI: 10.20996/1819-6446-2019-15-3-315-321 (in Russian).]
22. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015; 131 (5): 488–94.
23. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1392–403.
24. Douketis JD, Spyropoulos AC, Duncan J et al. Perioperative Management of Patients With Atrial Fibrillation Receiving a Direct Oral Anticoagulant. *JAMA Intern Med* 2019; 179 (11): 1469–78.

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.11.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.12.2020