Шакарьянц Г. А.[1], Буданова Д. А.[1], Лобастов К. В.[2], Хабарова Н. В.[1], Кириченко Ю. Ю.,[1] Беленков Ю. Н.[1]

[1] ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[2] ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных

Онкологические больные относятся к группе высокого риска развития венозных тромбоэмболических осложнений, значительно ухудшающих исходы противоопухолевого лечения и занимающих одно из лидирующих мест в структуре летальности. Лечение венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных представляет собой непростую задачу. При выборе антикоагулянтного препарата врач должен основываться на данных об эффективности и безопасности выбранного средства, возможных лекарственных взаимодействиях. Опираясь на результаты многочисленных исследований, которые представлены в статье, врач сможет выбрать оптимальную тактику лечения и вторичной профилактики венозных тромбоэмболических осложнений у больных данной группы.

Ключевые слова Венозные тромбоэмболические осложнения; тромбоэмболия легочной артерии; онкологические заболевания; антикоагулянтная терапия; низкомолекулярные гепарины; прямые пероральные антикоагулянты; ривароксабан; апиксабан; дабигатран

Для цитирования Shakaryants G. A., Budanova D. A., Lobastov K. V., Khabarova N. V., Kirichenko Yu. Yu., Belenkov Yu. N. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. Kardiologiia. 2020;60(3):71–79. [Russian: Шакарьянц Г. А., Буданова Д. А., Лобастов К. В., Хабарова Н. В., Кириченко Ю. Ю., Беленков Ю.Н. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Кардиология. 2020;60(3):71–79.]

Автор для переписки Шакарьянц Гаянэ Андрониковна. E-mail: shakaryants@bk.ru

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), к которым относят тромбоз глубоких вен (ТГВ), тромбоз поверхностных вен и тромбоэмболию легочных артерий (ТЭЛА), в течение нескольких десятков лет остаются одной из наиболее значимых клинических проблем для врачей всех специальностей [1]. В общей популяции ежегодно фиксируют 104–183 новых случаев заболевания на 100 тыс. населения. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается в несколько раз (до 800–1000 случаев на 100 тыс. населения в год) [2]. При этом для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе ТГВ и ТЭЛА [3]. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных со злокачественными новообразованиями [4, 5]. В современных исследованиях показано, что онкологические заболевания повышают риск ТГВ и развития ТЭЛА в 4–7 раз [6]. По данным различных исследователей, от 4 до 20% всех онкологических больных сталкиваются с клиническими проявлениями ВТЭО [7]. Абсолютная частота возникновения осложнений колеблется в широких пределах: от значений, характерных для общей популяции (начальная стадия злокачественного новообразования молочной железы – менее 1%), до 31% при онкологическом процессе в поджелудочной железе [7].

В клинической практике тромботические эпизоды часто сопровождают текущий онкологический процесс или служат его первым проявлением. Впервые патогенетическую связь двух состояний описал французский врач Арман Труссо в 1867 г. [8]. Безусловно, за прошедшие 150 лет глубоко изучены молекулярные основы патогенеза паранеопластических тромбозов. Было выяснено, что в основе развития тромбоза при опухолевом заболевании лежит триада Вирхова, компонентами которой являются повреждение сосудистой стенки, стаз крови и гиперкоагуляция в современном понимании [9]. Первые две составляющие возникают вследствие длительной иммобилизации пациента, сдавления или инвазии сосудов опухолевой тканью, повреждения эндотелия под действием химио- и лучевой терапии, а также за счет механического воздействия установленных катетеров. Паранеопластическая гиперкоагуляция представляет собой следствие активного взаимодействия между опухолевыми клетками и клетками организма – эндотелием, тромбоцитами, моноцитами. Доказано, что опухолевая клетка продуцирует тканевый фактор, прокоагулянтные цитокины (интерлейкины-1 и -8), фактор некроза опухоли, цистеиновые

протеазы, специфические муцины, микрочастицы. В последние годы особый интерес исследователей вызывают микрочастицы, относящиеся к группе внеклеточных везикул диаметром до 1 мкм, образующихся из мембраны дочерних клеток и несущих соответствующие маркеры, наиболее важные из которых – тканевый фактор, фосфатидилсерин и рецепторы к селектинам P и E [10]. Показано, что концентрация микрочастиц достоверно повышается при онкоассоциированном тромбозе (по сравнению с неосложненной опухолью), а также определяет риск возникновения ВТЭО в ближайшем будущем, особенно при панкреатобилиарном раке и злокачественном новообразовании желудка. Под воздействием опухолевой клетки увеличивается синтез эндотелием ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и снижается экспрессия тканевого активатора плазминогена (t-PA). Указанные механизмы способствуют реализации основных прокоагулянтных эффектов: гиперагрегации тромбоцитов, активации плазменного гемостаза, снижению фибринолитических свойств крови [11]. В настоящее время обсуждается вопрос о роли гиперкоагуляции в прогрессировании опухоли, поскольку в экспериментальных моделях тромбоз может стимулировать метастатический процесс [12]. С помощью глобальных тестов для оценки системы гемостаза удается объективно зарегистрировать и подтвердить наличие онкогенной гиперкоагуляции [13].

Хирургическое лечение злокачественных новообразований служит дополнительным триггером для развития ВТЭО, значительно повышая вероятность их возникновения в послеоперационном периоде. В отсутствие адекватной фармакологической профилактики частота развития бессимптомного венозного тромбоза может достигать 50–60% [14], а фатальной ТЭЛА – 1–5% [15]. Однако даже на фоне использования стандартных методов первичной профилактики ВТЭО средняя частота регистрации осложнений составляет 16% [16].

Имеется достаточно сообщений об увеличении числа тромбоэмболических осложнений при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. В крупных контролируемых исследованиях показано увеличение риска развития ВТЭО в 2–6 раз на фоне химиотерапии [17]. При этом абсолютная частота развития осложнений достигает 10% в год [18] и может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых препаратов. Неблагоприятными представляются комбинации цитостатиков и гормональных средств или иммуномодуляторов, а также сочетанное применение химио- и лучевой терапии [19]. Таким образом, противоопухолевая терапия служит самостоятельным фактором риска развития венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Тромбоэмболические осложнения нередко служат причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Другой независимый фактор риска развития онкоассоциированного тромбоза – наследственная тромбофилия. Показано, что носительство полиморфизма V фактора свертывания по типу и мутации протромбина G20210A увеличивают опасность возникновения осложнений в 12 раз [20].

В настоящее время стандартный подход к лечению ВТЭО подразумевает инициальную терапию (0–7 дней) парентеральными антикоагулянтами, чаще низкомолекулярными гепаринами (НМГ), с последующим переходом на длительный прием (не менее 3 мес) антагонистов витамина К (АВК), чаще варфарина, под контролем международного нормализованного отношения (МНО) с достижением целевого диапазона 2,0–3,0 [21]. При этом НМГ и АВК должны использоваться сочетанно до достижения стабильных целевых значений МНО, но не менее 5 сут.

У пациентов со злокачественными новообразованиями широкое распространение получили длительная терапия и вторичная профилактика ВТЭО с помощью НМГ, которые по сравнению с АВК у названной популяции больных демонстрируют повышенную эффективность (снижение риска рецидива ВТЭО на 44%) при сходном профиле безопасности [22]. В то же время предложенный режим терапии имеет существенные недостатки (высокая стоимость препаратов, необходимость подкожных инъекций, риск развития остеопороза, гепарининдуцированной тромбоцитопении), неблагоприятным образом влияющие на приверженность пациентов к лечению [23].

Использование прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) позволяет преодолеть недостатки стандартной терапии, однако возможность их применения у пациентов с онкоассоциированными тромбозами требует отдельного анализа.

Эффективность и безопасность всех ППОАК по сравнению со стандартной терапией (НМГ/АВК) были оценены в рамках регистрационных клинических исследований, в которые включались пациенты с активным онкологическим процессом. Более того, у отдельных больных без онкологического процесса со временем наблюдения в исследовании выявляли злокачественное новообразование. Это лишний раз подтверждает необходимость онкологической настороженности при выявлении ВТЭО.

Исследование по оценке эффективности апиксабана по сравнению со стандартной терапией ВТЭО представляло собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование с параллельными группами AMPLIFY, которое проводилось с 2008 по 2012 г. в 358 исследовательских центрах, расположенных в 28 странах, в целом были включены 5400 больных. В него включали больных в возрас-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(3). DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n904

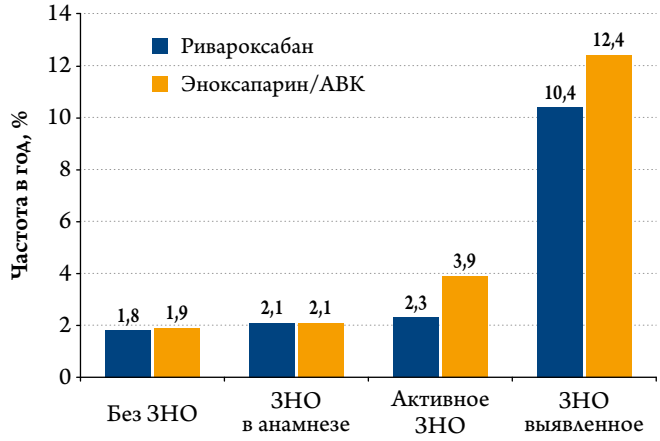
те 18 лет или старше с объективно подтвержденными проксимальным ТГВ или ТЭЛА (как в сочетании с ТГВ, так и в его отсутствие). Участников распределяли в группы приема апиксабана в сочетании с подкожным введением плацебо эноксапарина и приемом плацебо варфарина или в группу стандартной терапии (НМГ/АВК), в которой больным подкожно вводили эноксапарин и назначали варфарин в сочетании с приемом плацебо апиксабана. В группе апиксабана больные принимали активный препарат по 10 мг 2 раза в сутки в течение первых 7 дней, а затем по 5 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. В группе НМГ/АВК подкожно вводили эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела каждые 12 ч на протяжении 5 дней, а прием варфарина начинали одновременно с инъекциями НМГ и продолжали в течение 6 мес. Дозу варфарина (или плацебо к варфарину) подбирали до достижения МНО в диапазоне от 2,0 до 3,0. Введение эноксапарина или плацебо к эноксапарину прекращали, когда МНО, истинные результаты которого не сообщались исследователю, достигало 2,0 или более. Частота развития таких неблагоприятных клинических исходов, включенных в основной комбинированный показатель эффективности, как возникновение повторных ВТЭО (ТГВ и ТЭЛА), в группе апиксабана и группе НМГ/АВК составила 2,3 и 2,7% соответственно (отношение рисков – ОР 0,84 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,60 до 1,18; p<0,001 для анализа non-inferiority). Различие по частоте развития таких исходов достигало 0,4% (при 95% ДИ от –1,3 до 0,4%; p<0,001 для анализа non-inferiority). Результаты анализа чувствительности, в который были включены данные о больных, для которых не удалось получить информацию о том, развился ли у них неблагоприятный исход, не отличались от результатов основного анализа, выполненного для проверки гипотезы о том, что прием апиксабана не менее эффективен, чем применение НМГ/АВК. Среди больных, у которых при включении в исследование диагностировался ТГВ, в группе апиксабана и НМГ/АВК основной показатель эффективности достигал 2,2 и 2,7% соответственно (ОР 0,83 при 95% ДИ от 0,54 до 1,26). Среди больных, у которых при включении в исследование была ТЭЛА, в группе апиксабана и группе НМГ/АВК основной показатель эффективности достигал 2,3 и 2,6% соответственно (ОР 0,90 при 95% ДИ от 0,50 до 1,61). Большие кровотечения в группе апиксабана и группе НМГ/АВК были зарегистрированы у 0,6 и 1,8% больных соответственно (ОР 0,31 при 95% ДИ от 0,17 до 0,55; p<0,001 для анализ asuperiority). Различие по риску развития большого кровотечения между группой апиксабана и группой НМГ/АВК достигало –1,1% (при 95% ДИ от –1,7 до –0,6%). В течение 30 дней наблюдения после завершения применения исследуемых препаратов повторные ВТЭО в группе апиксабана и группе НМГ/АВК развились у 0,2 и 0,3% больных соответственно [24].

Таким образом, результаты исследования AMPLIFY свидетельствуют, что прием постоянной дозы апиксабана был не менее эффективен, чем применение НМГ/АВК, а также сопровождался достоверным снижением на 69% частоты развития больших кровотечений. В исследование AMPLIFY были включены 169 пациентов с активным онкологическим процессом. Стоит отметить, что протокол исследования позволял отдельным со-исследователям исключить пациентов со злокачественными новообразованиями, которых, по их мнению, следует лечить НМГ. Таким образом, в исследование были включены пациенты с менее отягощенным статусом. Подгрупповой анализ результатов лечения таких пациентов не планировался и не проводился.

В 2014 г. были опубликованы результаты объединенного анализа двух отдельно спланированных рандомизированных клинических исследований EINSTEIN-DVT (ТГВ) и EINSTEIN-PE (ТЭЛА), в которых оценивались эффективность и безопасность использования ривароксабана по сравнению с эноксапарином и последующим переходом на длительный прием АВК у пациентов с ТГВ и ТЭЛА. Всего в оба исследования были включены около 8000 пациентов с ВТЭО, среди которых был запланирован и проведен подгрупповой анализ, включающий лиц с онкологическим заболеванием в анамнезе (n=469) и с активным онкологическим процессом, диагностированным в ходе исследования (n=193) или активным на момент рандомизации (n=462). Таким образом, всего были включены 655 пациентов с онкоассоциированными ВТЭО. Общая частота повторных тромботических осложнений у пациентов с онкологическим процессом в анамнезе и без него достоверно не различалась: 5 (2%) из 233 пациентов в группе ривароксабана против 5 (2%) из 236 в группе стандартного лечения для подгруппы со злокачественными новообразованиями в анамнезе и 65 (2%) из 3 563 против 70 (2%) из 3 594, соответственно, для подгруппы без онкологического процесса в анамнезе. Между тем она существенно увеличивалась у пациентов с активным онкологическим заболеванием на момент рандомизации: 6 (2%) из 258 в группе ривароксабана против 8 (4%) из 204 в группе НМГ/АВК и была наибольшей у тех, кому диагноз был поставлен в ходе исследования: 10 (10%) из 96 в группе ривароксабана против 12 (12%) из 97 в группе НМГ/АВК (рис. 1, адаптировано по [25]).

Сходные данные получены и в отношении частоты регистрации больших кровотечений. По результатам исследования было заключено, что по сравнению с терапией НМГ/АВК ривароксабан имеет сходный профиль эффективности и улучшенный профиль безопасности (ОР

Рисунок 1. Общая частота повторных венозных тромбоэмболических осложнений у пациентов с онкологическим заболеванием в анамнезе и без такового на фоне терапии ривароксабаном и низкомолекулярным гепарином/антагонистом витамина К



большого кровотечения 0,54 при 95% ДИ от 0,37 до 0,79) в общей популяции, а у пациентов с онкологическим заболеванием демонстрирует тенденцию к уменьшению риска развития рецидива ВТЭО (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,35 до 1,30), при достоверном снижении риска большого кровотечения на 58% (ОР 0,42 при 95% ДИ от 0,18 до 0,99) (рис. 2, адаптировано по [25]).

Продолжением оценки эффективности и безопасности ривароксабана в рамках лечения онкоассоциированных ВТЭО стало исследование Select-D [26]. В нем изучалось влияние ривароксабана на рецидив ВТЭО у пациентов с активным онкологическим заболеванием. Авторы отметили более низкую частоту развития повторных тромботических осложнений у лиц, принимавших ривароксабан, по сравнению с теми, кто использовал инъекции далтепарина – НМГ-препарата, рекомендованного для онкологических больных. Кумулятивная частота развития рецидива ВТЭО в течение 6 мес составила 11% в группе далтепарина и 4% в группе ривароксабана (ОР 0,43 при 95% ДИ от 0,19 до 0,99) (рис. 3, адаптировано по [26–28]).

Рисунок 2. Общая частота больших кровотечений у пациентов с онкологическим заболеванием в анамнезе и без такового на фоне терапии ривароксабаном и стандартной терапии

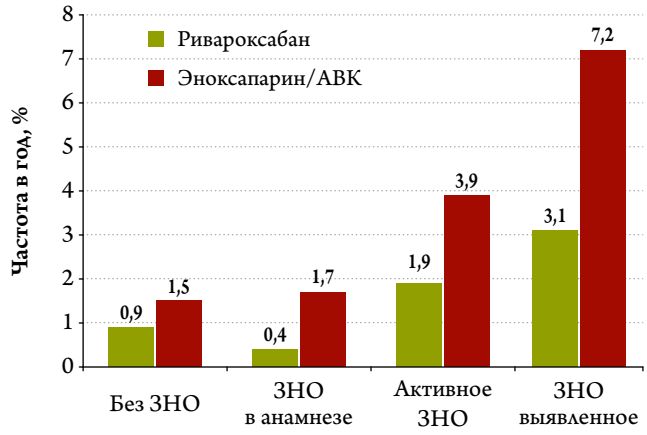
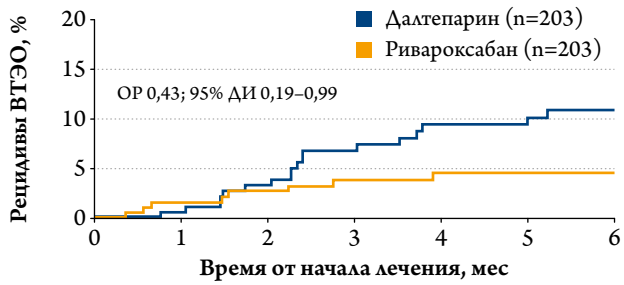


Рисунок 3. Кумулятивная частота развития рецидивов ВТЭО в течение 6 мес у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне терапии ривароксабаном и далтепарином

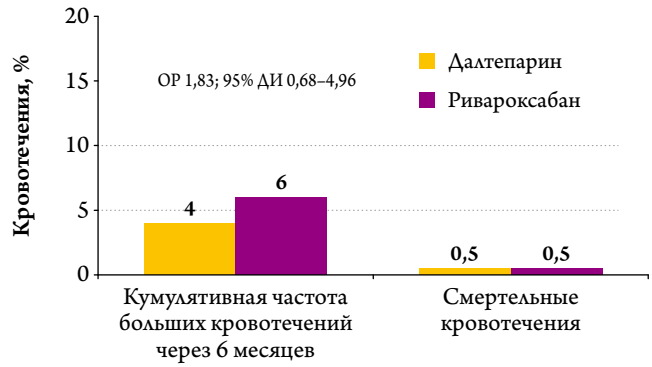


ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

Частота развития больших кровотечений в обеих группах была относительно низкой и соответствовала ранее наблюдавшимся показателям (рис. 4, адаптировано по [26–28]). Несмотря на то что на фоне приема ривароксабана наблюдалось трехкратное увеличение числа небольших, но клинически значимых кровотечений, риск развития больших кровотечений, в том числе фатальных, достоверно не различался. Общая выживаемость после 6 мес составила 75% (при 95% ДИ от 69 до 81) в группе ривароксабана и 70% (при 95% ДИ от 63 до 76) в группе далтепарина.

Стоит отметить, что ривароксабан не имеет значительных взаимодействий с пищевыми продуктами и лекарственными средствами, в частности с химиотерапевтическими препаратами и другими противоопухолевыми агентами. Например, часто используемые онкологами циклоспорин, тамоксифен, ингибиторы тирозинкиназ, дексаметазон, доксорубицин лишь умеренно изменяют концентрацию ривароксобана в крови, не влияя на его эффективность [29].

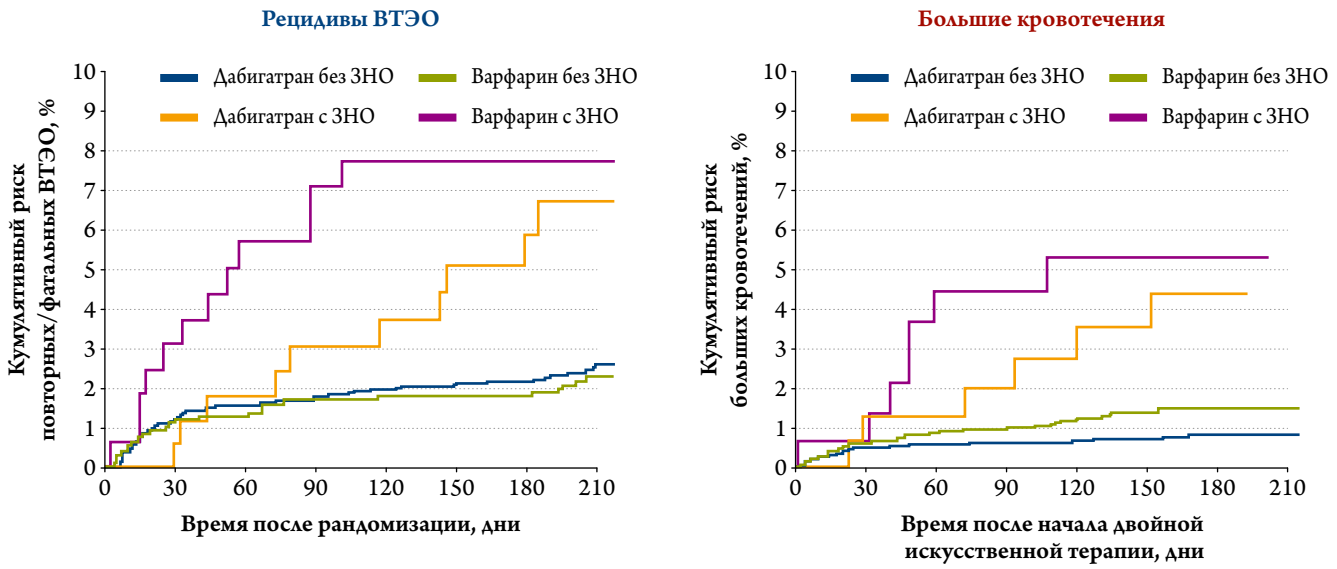
Рисунок 4. Общая частота развития больших кровотечений в течение 6мес у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне терапии ривароксабаном и далтепарином



ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(3). DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n904

Рисунок 5. . Частота развития рецидивов ВТЭО и больших кровотечений у пациентов с онкологическими заболеваниями на фоне терапии НМГ/АВК и дабигатраном



ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; НМГ – низкомолекулярный гепарин; АВК – антагонист витамина К; ЗНО – злокачественное новообразование.

Эффективность и безопасность терапии ВТЭО с помощью другого ППОАК – дабигатрана, по сравнению с НМГ/АВК изучались в рандомизированных двойных слепых исследованиях RE-COVERI и II, включивших свыше более 5 000 пациентов с подтвержденным эпизодом ТГВ и/или ТЭЛА, у 335 из которых имелось онкологическое заболевание. Частота регистрации повторных ВТЭО в названной подгруппе существенно превышала таковую у лиц без онкологического заболевания (ОР 3,3 при 95% ДИ от 2,1 до 5,3) и не различалась между группами НМГ/АВК и дабигатрана, как у пациентов с известным онкологическим процессом при включении в исследование (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,20 до 2,8), так и у лиц с заболеванием, диагностированным в процессе наблюдения (ОР 0,63 при 95% ДИ от 0,20 до 2,0). Частота развития больших кровотечений также была достоверно выше в группе онкологических больных и не различалась между группами дабигатрана и НМГ/АВК (рис. 5, адаптировано по [30]). Таким образом, была показана сходная эффективность и безопасность ППОАК и стандартного лечения, что позволяет использовать более «удобный» дабигатран у онкологических пациентов. Необходимо отметить, что прямое сравнение эффективности дабигатрана и НМГ в данной группе больных не проводилось, и дальнейшие исследования в этом направлении необходимы [30].

Терапия ВТЭО у лиц с онкологическими заболеваниями представляет собой сложную задачу как для врача, так и для пациента. С одной стороны, при выборе антикоагулянтного препарата следует основываться на данных об эффективности и безопасности выбранного средства, возможных лекарственных взаимодействиях, с другой стороны, должны учитываться пожелания пациента, основанные на его предыдущем опыте, понимании тактики ведения и планах на будущее. Терапевтические подходы к антикоагулятной терапии ВТЭО включают режим комбинации препаратов, когда для начального лечения используется один препарат (чаще парентеральный НМГ), а для длительной и продленной терапии – другой (чаще пероральный АВК), и режимы монотерапии, когда один и тот же препарат используется во все фазы лечения. В течение многих лет НМГ в виде монотерапии или в комбинации с варфарином были стандартом терапии ВТЭО у онкологических больных. В соответствии с рекомендациями The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) от февраля 2019 г. монотерапия с помощью НМГ (особенно далтепарина) сохраняет свои позиции в качестве наиболее рекомендованного средства для лечения онкоассоциированных ВТЭО [31]. Документ от Комитета по науке и стандартизации (SSC) Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) разделяет мнение о необходимости использовать НМГ у пациентов с высоким риском кровотечения и/или при наличии потенциальных межлекарственных взаимодействий [32].

Между тем с недавнего времени ППОАК утверждены в качестве основного средства для лечения ВТЭО в общей популяции. Данные рандомизированных клинических исследований, представленные выше, предполагают расширение областей их применения на группу онкологических больных. Согласно рекомендациям NCCN и ISTH, онкологическим больным с признаками ВТЭО и низким риском кровотечения рекомендуется применение ППОАК в отсутствие лекарственных взаимодей-

ствий с проводимой противоопухолевой терапией. Стоит отметить, что в рамках отдельно спланированных исследований были изучены лишь ривароксабан и эдоксабан. В то же время у онкологических пациентов с ВТЭО и высоким риском кровотечения рекомендуется использование НМГ в качестве терапии первой линии, ППОАК при этом могут быть приемлемой альтернативой. К таким группам относятся больные с опухолями желудочно-кишечного тракта и мочеполовой системы. Авторами подчеркивается важность обсуждения планируемой тактики лечения с пациентом и принятия окончательного решения в соответствии с его предпочтениями [26, 31, 32].

На базе кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета и отделения гематологии Сеченовского Университета наблюдаются пациенты, 60% из которых составляют больные с различными вариантами лимфопролиферативных заболеваний. Частота развития тромботических эпизодов у онкологических пациентов этой группы, судя по данным литературы, колеблется от 6,0 до 59,5%, достигая максимума у больных с лимфомами центральной нервной системы. При этом около 83,5% составляют венозные тромбозы, и лишь 5,3% – артериальные [33]. Частота развития тромботических осложнений у находящихся под нашим наблюдением больных лимфопролиферативными заболеваниями сопоставима с приведенной в литературе. Одновременно с общеизвестными закономерностями, приводящими к тромбозам, у больных лимфопролиферативными заболеваниями можно говорить о наличии дополнительных факторов, увеличивающих риск развития тромботических осложнений. К таким факторам следует отнести следующие:

- характер и стадия лимфопролиферативного заболевания. Так, у пациентов с неходжкинскими лимфомами тромбозы возникают на 2% чаще, чем в группе пациентов с лимфомой Ходжкина. Наличие у пациента III–IV стадии лимфомы (по классификации AnnArbor) увеличивает риск развития тромбоэмболических осложнений до 8%;
- сдавление сосудов опухолевой массой;
- характер проводимой терапии (применение больших доз глюкокортикостероидов, специфических противоопухолевых препаратов с большой тромбогенной активностью, овариопротективная терапия на фоне полихимиотерапии у женщин детородного возраста) и сопутствующие манипуляции (катетеризация центральной вены);
- наличие антифосфолипидных антител у пациентов с лимфомами, циркуляция волчаночного антикоагулянта, хотя степень их тромбогенности при лимфопролиферативных заболеваниях детально не изучена;
- приобретенный дефицит антитромбина III и протеинов C и S может быть связан с сепсисом и печеночно-клеточной недостаточностью, возникающей как следствие течения основного заболевания и развития побочных эффектов химиотерапии.

Для оценки риска развития тромбоэмболических осложнений у онкологических больных чаще всего используются шкалы Падуя и Кхорана [27]. Необходимо отметить, что данные шкалы не учитывают особенности характера течения лимфопролиферативных заболеваний, а именно экстранодальную локализацию опухоли и вовлечение в патологический процесс органов средостения. Поэтому для оценки риска развития ВТЭО у пациентов с лимфомами целесообразнее использовать так называемую шкалу ThroLy, совместно разработанную в 2016 г. учеными из США и Сербии (табл. 1). Согласно данной стратификации, можно говорить о 3 степенях риска развития ВТЭО – низкой (0–1 балл), средней (2–3 балла) и высокой (более 3 баллов).

Для диагностики гиперкоагуляционных состояний используют различные методы оценки концентрации прокоагулянтных факторов и ингибиторов, исследуют активность фибринолитической системы, определяют молекулярные маркеры тромбообразования. Часть указанных тестов отражают произошедшие события, которые могут требовать применения дополнительных лечебных мероприятий, коррекции терапии основного заболевания, приводить к ухудшению общего прогноза. Например, ряд авторов подчеркивают, что определение уровня D-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина позволяет скорее исключить, чем подтвердить наличие ВТЭО. В связи с этим целесообразнее использовать интегральные методы оценки свертывающей системы, один из которых – тест генерации тромбина [13].

Одним из важных аспектов профилактики тромботических осложнений является оценка эффективности проводимой терапии. Спектр лабораторных тестов, используемых для этого анализа, будет определяться механизмом действия принимаемых препаратов.

При проведении антикоагулянтной терапии у пациентов с заболеваниями системы крови необходимы про-

Таблица 1. Шкала ThroLy для оценки риска развития ВТЭО у пациентов с лимфомами

Клинический признак	Оценка, баллы
Предшествующие ВТЭО/ОИМ/ОНМК	2
Ожирение (ИМТ >30 кг/м^2)	2
Вовлечение в процесс средостения	2
Нейтропения ≤1,0×10^9/л	1
Анемия ≤100 г/л	1
Статус по шкале ECOG 2–4	1
Экстранодальная локализация процесса	1

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ИМТ – индекс массы тела.

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(3). DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n904

верка лекарственного взаимодействия в связи с частым конкурентным метаболизмом применяемых препаратов и коррекция лечения в зависимости от уровня тромбоцитов. Согласно рекомендациям NCCN, при уровне тромбоцитов выше 50×10^9 коррекции дозы антикоагулянтов не требуется, при тромбоцитопении $(25–50)\times10^9$/л необходимо уменьшение суточной дозы антикоагулянта в 2 раза [31]. Отмена антикоагулянтов целесообразна при уровне тромбоцитов менее 25×10^9 [27]. При крайне высоком риске развития ВТЭО возможны заместительное переливание тромбоконцентрата и продолжение необходимой профилактики тромботических осложнений. Авторами подчеркивается, что данные рекомендации требуют персонифицированного подхода. Рекомендованного уровня тромбоцитов для отмены антиагрегантной терапии в изученной нами литературе не встретилось. Однако в нашей клинике данную группу препаратов мы наиболее часто отменяем при тромбоцитопении ниже $100x10^9$Необходимо помнить, что снижение способности тромбоцитов к адгезии необратимо. Восстановление данной функции возможно только после обновления генерации этих клеток, т. е. только через 4–7 дней после отмены антиагрегантных препаратов. Наличие выраженного геморрагического синдрома служит абсолютным противопоказанием к применению антикоагулянтной, антитромботической, антиагрегантной терапии.

Необходимо понимать, что генез тромбоцитопении у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями может быть многофакторным. Наиболее часто в основе лежит миелотоксическое действие проводимого лечения. Однако среди возможных причин часто встречаются угнетение мегакариоцитарного ростка опухолевым клоном, гиперспленизм и развитие тромбоцитопении потребления.

Таблица 2. Тактика временной отмены ривароксабана (перед оперативным лечением)

Характеристика пациента	Период полувыведения, ч	Прекращение приема ривароксабана перед вмешательством	
		с низким риском кровотечения	с высоким риском кровотечения
Сохранная функция печени/почек			
Мужчины моложе 60 лет	5–9	20–36 ч	30–54 ч
Женщины (старше 18 лет) и мужчины 60–76 лет	11–13	44–52 ч	66–78 ч
Нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 80 мл/мин или нарушение функции печени (Child/PughA/B)			
Мужчины моложе 60 лет	7–11	28–44 ч	42–66 ч
Женщины (старше 18 лет) и мужчины 60–76 лет	13–15	52–60 ч	78–90 ч

Важно помнить о возможности возникновения в редких случаях гепарининдуцированной тромбоцитопении, часто являющейся следствием применения нефракционированного гепарина, реже – НМГ. Развитие данного осложнения не свойственно при терапии ривороксабаном [34].

При необходимости временной отмены данного препарата перед предстоящими оперативными вмешательствами, манипуляциями можно руководствоваться данными, представленными в табл. 2 (адаптировано по [35]).

Успех профилактики тромботических осложнений во многом зависит от комплексного подхода к ее проведению. Важно помнить о необходимости обеспечения мышечной активности нижних конечностей, что у больных, длительное время находящихся в положении лежа, достигается эластическим бинтованием, перемежающейся пневмокомпрессией и массажем.

Необходимо отметить, что характер проводимой антикоагулянтной терапии определяется клинической ситуацией. При возникновении острых тромботических эпизодов возможно суточное введение НФГ. Доза гепарина, вводимого в течение 1 ч, корригируется до удлинения активированного тромбопластинового времени (АЧТВ) в 1,5–2,5 раза. При стабилизации состояния возможен переход на НМГ или лечебные дозы пероральных антикоагулянтов. Важно помнить о конкурентном лекарственном взаимодействии химиотерапевтических препаратов с ППОАК. Взаимодействие ППОАК с циклоспорином, такролимусом, тамоксифеном, нилотинибом, сунитинибом и иматинибом повышает плазменную концентрацию ППОАК, а с дексаметазоном, доксорубицином и винбластином – понижает [36, 37].

Профилактика ВТЭО может быть длительной и определяется сохраняющимися факторами риска. Поэтому важно проведение обучающих программ для пациентов, что позволяет обеспечить комплаентность приема препаратов данной группы в течение нескольких месяцев, а иногда даже лет.

Онкологические больные относятся к группе высокого риска развития ВТЭО и нуждаются в адекватной их профилактике. Опираясь на данные многочисленных исследований, согласительные документы специализированных сообществ, таких как NCCN, ASCO и ISTH, ривароксабан и эдоксабан могут рекомендоваться для лечения ВТЭО у пациентов с онкологическими заболеваниями [26–28, 31, 32]. В настоящее время эдоксабан не зарегистрирован в Российской Федерации, поэтому единственным препаратом остается ривароксабан, который представляет собой ППОАК с предсказуемой фармакокинетикой, что позволяет использовать фиксированные дозы препарата. Указанные характеристики определяют простоту его применения при лечении онкоассоциированных ВТЭО, поскольку такая терапия позволяет отказать-

ся от инициального применения парентеральных антикоагулянтов и наблюдения за лабораторными показателями. Применение ПОАК, таких как ривароксабан, эффективность и безопасность которого продемонстрированы в рандомизированных клинических исследованиях и клинической практике у онкологических больных, позволит предоставить удобный режим приема пациентам с онкоассоциированными тромбозами. Особенно это актуально в рамках вторичной профилактики, которую зачастую необходимо проводить длительно. Снижение частоты повторных венозных тромбозов и предотвращение смертельных ТЭЛА расширяют возможности противоопухолевого лечения и повышают качество жизни онкологических больных.

Статья подготовлена к публикации при участии фармацевтической компании «Байер». MA-XAR-RU-0112–1
The article was prepared for publication with the participation of the "Bayer" pharmaceutical company. The opinion of theauthors may not coincide with the position of the company.

Статья поступила 20.10.19

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bokeria L.A., Zatevahin I.I., Kirienko A.I., Andriyashkin A.V., Andriyashkin V.V., Arutiunov G.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Flebologiia. 2015;9(4–2):1–52. [Russian: Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Арутюнов Г.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Флебология. 2015;9(4-2):1-52]
2. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2016;41(1):3–14. DOI: 10.1007/s11239-015-1311-6
3. Connolly GC, Francis CW. Cancer-associated thrombosis. Hematology. 2013;2013(1):684–91. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.684
4. Agnelli G, Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer: Management of VTE in cancer patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:316–24. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04346.x
5. Kakkar AK, Levine M, Pinedo HM, Wolff R, Wong J. Venous Thrombosis in Cancer Patients: Insights from the FRONTLINE Survey. The Oncologist. 2003;8(4):381–8. DOI: 10.1634/theoncologist.8-4-381
6. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW et al. Prevention of Venous Thromboembolism: The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest. 2004;126(3):338S-400S. DOI: 10.1378/chest.126.3_suppl.338S
7. Deitcher SR. Cancer-Related Deep Venous Thrombosis: Clinical Importance, Treatment Challenges, and Management Strategies. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2003;29(3):247–58. DOI: 10.1055/s-2003-40963
8. Trousseau A, Bazire V, Cormack J. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. -London: R. Hardwicke;1867. [Av. at: http://resource.nlm.nih.gov/0224670]
9. Lobastov K.V., Dementieva G.I., Laberko L.A. Current Insights on the Etiology and Pathogenesis of Venous Thrombosis: Virchow's Triad Revision. Flebologiia. 2019;13(3):227–35. [Russian: Лобастов К.В., Дементьева Г.И., Лаберко Л.А. Современные представления об этиологии и патогенезе венозного тромбоза: переосмысление триады Вирхова. Флебология. 2019;13(3):227-35]. DOI: 10.17116/flebo201913031227
10. Geddings JE, Mackman N. Tumor-derived tissue factor–positive microparticles and venous thrombosis in cancer patients. Blood. 2013;122(11):1873–80. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460139
11. Vorobev A.V., Chabrov A.M., Savchenko A.A., Bulgakova S.V., Makatsaria A.D. Pathogenesis of Trousseau's syndrome. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2015;9(2):99–109. [Russian: Воробьев А.В., Чабров А.М., Савченко А.А., Булгакова С.В., Макацария А.Д. Вопросы патогенеза синдрома Труссо. Акушерство, гинекология, репродукция. 2015;9(2):99-109]. DOI: 10.17749/2070-4968.2015.9.2.099-109
12. Clinical cardio-oncology. Herrmann J, editor -Philadelphia, PA: Elsevier;2017. - 491 p. ISBN 978-0-323-44227-5
13. Lipets E.N., Ataullakhanov F.I., Panteleev M.A. Integrated laboratory coagulation tests in hypercoagulation diagnosis and thrombosis risk assessment. Oncohematology. 2015;10(3):73–91. [Russian: Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И., Пантелеев М.А. Интегральные лабораторные тесты гемостаза в диагностике гиперкоагуляции и оценке риска тромбоза. Онкогематология. 2015;10(3):73-91]
14. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M, on behalf of the PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinuxversus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. British Journal of Surgery. 2005;92(10):1212–20. DOI: 10.1002/bjs.5154
15. Connolly GC, Khorana AA. Emerging risk stratification approaches to cancer-associated thrombosis: risk factors, biomarkers and a risk score. Thrombosis Research. 2010;125(Suppl 2):S1–7. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)00227-6
16. Lobastov K.V., Barinov V.E., Laberko L.A. Toward the individual approach to the evaluation of risks and prevention of postoperative venous thromboembolism. Flebologiia. 2015;8(1):41–50. [Russian: Лобастов К.В., Баринов В.Е., Лаберко Л.А. На пути к индивидуальному подходу в оценке риска и профилактике послеоперационных венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2015;8(1):41-50]. DOI: 10.17116/flebo20159141-50
17. Blom JW, Vanderschoot JPM, Oostindier MJ, Osanto S, Van Der Meer FJM, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66 329 cancer patients: results of a record linkage study. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2006;4(3):529–35. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
18. Otten H-MMB, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ et al. Symptomatic Venous Thromboembolism in Cancer Patients Treated With Chemotherapy: An Underestimated Phenomenon. Archives of Internal Medicine. 2004;164(2):190–4. DOI: 10.1001/archinte.164.2.190
19. Agnelli G, Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. Thrombosis Research. 2010;125(Suppl 2):S17–20. DOI: 10.1016/S0049-3848(10)70007-4
20. Blom JW. Malignancies, Prothrombotic Mutations, and the Risk of Venous Thrombosis. JAMA. 2005;293(6):715–22. DOI: 10.1001/jama.293.6.715
21. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141(2 Suppl):e419S-e496S. DOI: 10.1378/chest.11-2301
22. Carrier M, Prandoni P. Controversies in the management of cancer-associated thrombosis. Expert Review of Hematology. 2017;10(1):15–22. DOI: 10.1080/17474086.2017.1257935

23. Khorana AA, McCrae KR, Milentijevic D, Fortier J, Nelson WW, Laliberté F et al. Current practice patterns and patient persistence with anticoagulant treatments for cancer-associated thrombosis. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1(1):14–22. DOI: 10.1002/rth2.12002
24. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. New England Journal of Medicine. 2013;369(9):799–808. DOI: 10.1056/NEJMoa1302507
25. Prins MH, Lensing AWA, Brighton TA, Lyons RM, Rehm J, Trajanovic M 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. The Lancet Haematology. 2014;1(1):e37–46. DOI: 10.1016/S2352-3026(14)70018-3
26. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C 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). Journal of Clinical Oncology. 2018;36(20):2017–23. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.8034
27. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JI et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. Journal of Clinical Oncology. 2019;37:JCO.19.01461. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1200/JCO.19.01461
28. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). European Heart Journal. 2019;ehz405. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz405
29. Mueck W, Stampfuss J, Kubitza D, Becka M. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Rivaroxaban. Clinical Pharmacokinetics. 2014;53(1):1–16. DOI: 10.1007/s40262-013-0100-7
30. Schulman S, Goldhaber SZ, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H et al. Treatment with dabigatran or warfarin in patients with venous thromboembolism and cancer. Thrombosis and Haemostasis. 2015;114(07):150–7. DOI: 10.1160/TH14-11-0977
31. Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C et al. NCCN Guidelines Insights: Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2018. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018;16(11):1289–303. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0084
32. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, Soff G, Meyer G, O'Connell C et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2018;16(9):1891–4. DOI: 10.1111/jth.14219
33. Antic D, Milic N, Nikolovski S, Todorovic M, Bila J, Djurdjevic P et al. Development and validation of multivariable predictive model for thromboembolic events in lymphoma patients: Multivariable Predictive Model. American Journal of Hematology. 2016;91(10):1014–9. DOI: 10.1002/ajh.24466
34. Abdurakhmanov D.T., Abuzarova G.R., Ageeva T.A., Alekseev S.M., Al-Radi L.S., Aslanidi I.P. et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. -M.: The Russian professional society of Oncology & Hematology unit;2018. - 356 p. [Russian: Абдурахманов Д.Т., Абузарова Г.Р., Агеева Т.А., Алексеев С.М., Аль-Ради Л.С., Асланиди И.П. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. – М.:Российское профессиональное общество гематологов, 2018. – 356с]. ISBN 978-5-4465-1990-3
35. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
36. Lee AYY, Peterson EA. Treatment of cancer-associated thrombosis. Blood. 2013;122(14):2310–7. DOI: 10.1182/blood-2013-04-460162
37. Carrier M, Blais N, Crowther M, Kavan P, Le Gal G, Moodley O et al. Treatment algorithm in cancer-associated thrombosis: Canadian expert consensus. Current Oncology. 2018;25(5):329–37. DOI: 10.3747/co.25.4266