

Предикторы и стратификация риска у пациентов с венозной тромбозом

По материалам семинара по тромбопрофилактике, организованного Европейской школой менеджмента и технологии (ESMT), 29 октября 2011 г., Берлин, Германия

Давид Имберти, отделение внутренней медицины, больница г. Пьяченца, Италия

— На сегодня общепризнано, что у больных раком с венозной тромбозом (ВТЭ) в анамнезе рецидивы ВТЭ встречаются очень часто и оказывают значительное влияние на заболеваемость и смертность. Например, в хорошо спланированном проспективном когортном исследовании, выполненном Prandoni и соавт. (1996), было установлено, что кумулятивная частота повторных ВТЭ после 8 лет с момента развития первого симптомного ВТЭ-события составляет около 30%. В другом исследовании с иным дизайном, проведенном в США, расчетная кумулятивная частота ВТЭ на протяжении 10 лет после первого эпизода ВТЭ составила 30,4% (Heit et al., 2000).

С клинической точки зрения важно различать ВТЭ, развивающиеся во время антикоагулянтной терапии, и ВТЭ, которые происходят после прекращения приема антикоагулянтов. В итальянском исследовании, являвшемся расширенной фазой клинического испытания ISCOAT, Palareti и соавт. (1997) оценивали частоту рецидива ВТЭ в зависимости от международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, находящихся на терапии антагонистами витамина К (АВК). Результаты исследования показали, что у больных с МНО в субтерапевтическом диапазоне (<2,0) риск рецидива был значительно (в 2-3 раза) и статистически значимо выше по сравнению с таковым у пациентов с МНО ≥2,0.

По данным Prandoni и соавт. (2002), в общей популяции пациентов самым важным фактором рецидива ВТЭ во время антикоагулянтной терапии является неадекватная антикоагуляция, которая, в свою очередь, может наблюдаться при назначении недостаточных доз или нерегулярном введении гепаринов, либо, при использовании варфарина, нахождение МНО в субтерапевтическом диапазоне.

Онкологические больные представляют особую популяцию с высоким риском рецидива ВТЭ.

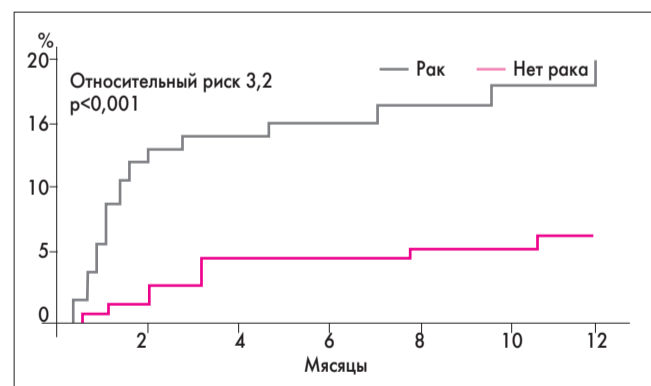


Рис. 1. Кумулятивная частота повторных ВТЭ на фоне терапии оральными антикоагулянтами

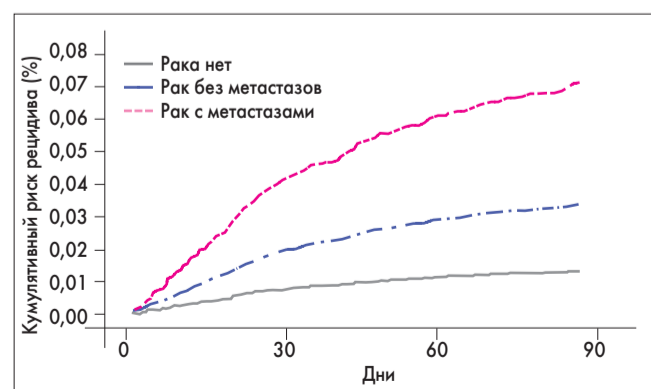


Рис. 2. Повторные ВТЭ у больных раком, получающих оральные антикоагулянты: данные реестра RIETE

В частности, пациенты с раком имеют очень высокую вероятность рецидива ВТЭ на фоне терапии АВК даже при поддержании МНО 2,0-3,0, что было продемонстрировано в многочисленных исследованиях. Например, в когортном исследовании Prandoni и соавт. (2002) кумулятивная частота рецидивов ВТЭ у больных злокачественными новообразованиями была примерно в 3 раза выше, чем у пациентов неонкологического профиля, независимо от показателя МНО (рис. 1).

Вторым клиническим сценарием является развитие рецидива ВТЭ у пациента, прекратившего получать антикоагулянтную терапию. На высокую значимость данной проблемы указывают результаты многочисленных исследований. Так, в крупном проспективном когортном исследовании было убедительно продемонстрировано, что после отмены антикоагулянтной терапии у пациентов, изначально получавших АВК по поводу острого проксимального тромбоза глубоких вен (ТГВ) или острой тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА), частота рецидива ВТЭ составила около 40% после 10 лет наблюдения.

На риск рецидива ВТЭ оказывает влияние ряд факторов. Одним из важнейших факторов, который необходимо учитывать при отнесении пациента к той либо иной группе риска, является наличие спонтанных или спровоцированных ТГВ и/или ТЭЛА в анамнезе. У больных с перманентными факторами риска, такими как злокачественные новообразования и тромбофилии, вероятность рецидива ВТЭ очень высока. В то же время при транзиторных факторах, таких как недавнее хирургическое вмешательство, перелом или травма, относительный риск рецидива является достаточно низким. Levine и соавт. (1995) наблюдали пациентов, получавших на протяжении 3 мес варфарин по поводу эпизода ВТЭ, и установили, что кумулятивная частота повторных ТГВ/ТЭЛА была значительно выше у лиц с перманентными (хроническими) факторами риска, чем у больных с транзиторными факторами (p=0,0007). В другом исследовании, проведенном Palareti и соавт. (2002), частота рецидива ВТЭ у пациентов с идиопатической ВТЭ и у участников с ВТЭ, связанной с перманентными и транзиторными факторами риска, составила 10,8, 34 и 4,3% соответственно. Аналогичные результаты были получены и в исследовании Prandoni и соавт. (2007).

В 2010 г. был опубликован систематический обзор, выполненный Iorio и соавт. с целью изучения риска рецидива после первого эпизода симптомной ВТЭ, вызванной транзиторным фактором риска. Обзор включил все существующие на тот момент соответствующие клинические исследования. Согласно полученным результатам, в исследованиях с наблюдением в течение как 12, так и 24 мес после отмены антикоагулянта риск рецидива ВТЭ был очень низким.

Важным фактором, влияющим на риск ВТЭ, является локализация первого венозного тромбоза (проксимальная vs дистальная). Недавно опубликованный метаанализ 7 клинических исследований убедительно показал, что риск рецидива ВТЭ значительно выше у пациентов с тромбозом проксимальных глубоких вен нижних конечностей и у больных ТЭЛА по сравнению с таковым у лиц с тромбозом дистальных глубоких вен (Boutitie et al., 2011).

В настоящее время рак является доказанным фактором риска ВТЭ-событий, как первичных, так и рецидивных. В ряде исследований (Hutten et al.,

2000; Palareti et al., 2000; Prandoni et al., 2002) было установлено, что риск рецидива ВТЭ на фоне терапии оральными антикоагулянтами у больных раком примерно в 3 раза выше, чем у пациентов неонкологического профиля. Данные испанского реестра RIETE, который проводился в условиях реальной клинической практики, свидетельствуют о том, что 90-дневный кумулятивный риск повторных ВТЭ во



Рис. 3. Риск повторных ВТЭ у мужчин и женщин

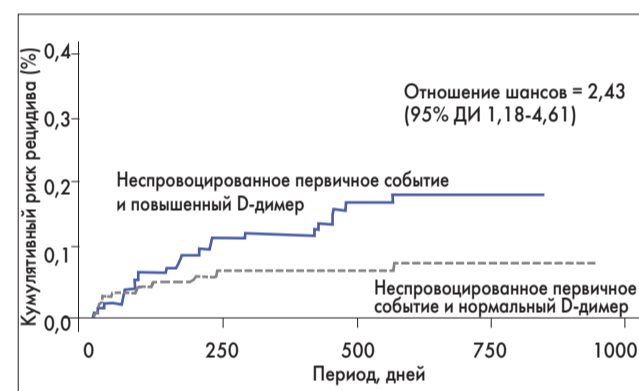


Рис. 4. Предикторная значимость теста на D-димер при оценке риска повторных ВТЭ у пациентов с идиопатическим ВТЭ-событием

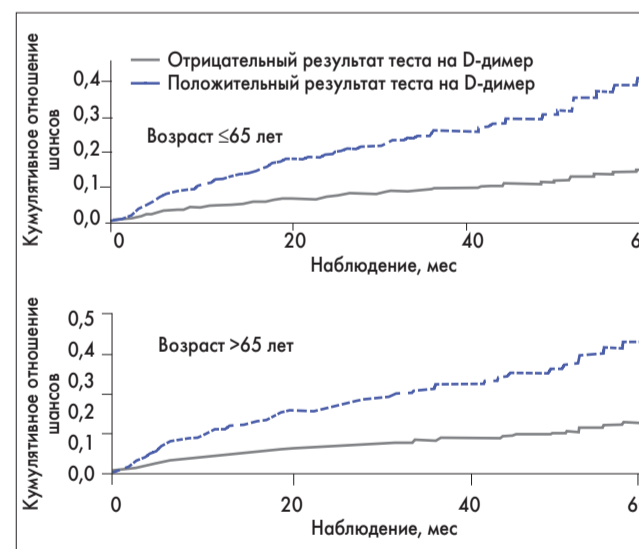


Рис. 5. Тестирование на D-димер при оценке риска повторных ВТЭ после неспровоцированного ВТЭ-события: метаанализ

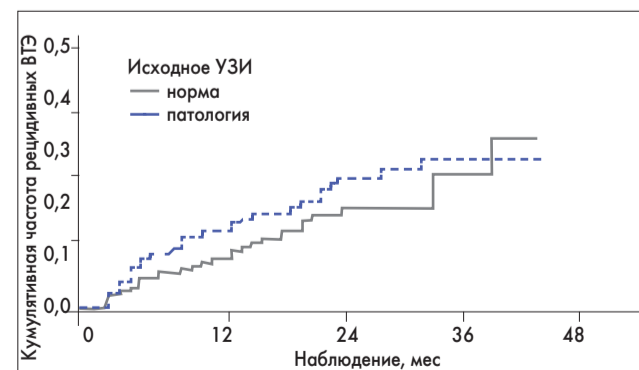


Рис. 6. Резидуальная обструкция вен как предиктор повторных ВТЭ-событий после первого неспровоцированного эпизода: данные когортного исследования REVERSE

время приема АВК при наличии рака начальных стадий повышается в 2 раза, а при развитии метастазов — в 4 раза по сравнению с таковым при отсутствии злокачественных новообразований (Prandoni et al., 2008) (рис. 2).

Фактором риска рецидива является половая принадлежность. Например, в исследовании Kugle и соавт. (2004) риск рецидива ВТЭ на протяжении 6 лет после отмены оральных антикоагулянтов был значительно выше у мужчин, чем у женщин ($p < 0,001$) (рис. 3).

В метаанализе 9 рандомизированных контролируемых и 6 наблюдательных исследований риск повторных ВТЭ также был выше у мужчин по сравнению с таковым у женщин (при исключении пациенток, получающих заместительную гормональную терапию) (McRae et al., 2006).

Вопрос о том, является ли тромбофилия фактором риска рецидива ВТЭ, все еще остается предметом обсуждений. В исследовании Taliani и соавт. (2009) с участием пациентов, получивших 3-месячные курсы оральных антикоагулянтов, кумулятивная частота рецидивов ВТЭ на протяжении 5 лет была выше у больных тромбофилией, чем у пациентов без этого заболевания. Тем не менее в других исследованиях были получены иные результаты. Так, по данным De Stefano и соавт., повышение риска повторных ВТЭ наблюдается только у пациентов с одновременным дефицитом трех факторов антикоагуляции — антитромбина, протеина С и протеина S ($p = 0,01$), в то время как при дефиците только антитромбина повышение риска имело пограничную статистическую значимость ($p = 0,05$), а при изолированном дефиците протеина С или протеина S было недостоверным ($p = 0,13$).

В 1999 г. на основании результатов исследования Lensing и соавт. наличие фактора V Лейден, в том числе при гетерозиготной мутации, было предложено рассматривать как фактор риска повторных ВТЭ. Однако в проведенном впоследствии рандомизированном исследовании с участием пациентов, находящихся на терапии варфарином, это предположение не подтвердилось (Keaton et al., 2008). В данном клиническом испытании фактор V Лейден, дефицит антитромбина, повышение факторов VIII и XI и гипергомоцистеинемия не ассоциировались с повышенным риском рецидивов ВТЭ, а единственным фактором, значительно повышающим риск, было наличие антифосфолипидных антител.

Одним из недавно выявленных факторов риска ВТЭ является D-димер. В трех клинических исследованиях (Palareti et al., 1994; Sie et al., 1994; Kevorkian et al., 1998) было установлено, что у некоторых больных, уже получавших лечение по поводу ВТЭ, уровни D-димера после отмены оральных антикоагулянтов повышаются. В 2003 г. Palareti и соавт. впервые продемонстрировали, что у пациентов с идиопатическими ВТЭ высокие уровни D-димера после прекращения антикоагулянтной терапии являются предиктором значительно повышенного риска рецидивов ВТЭ (относительный риск 2,43) (рис. 4).

В последующие годы были проведены другие исследования по изучению D-димера, и в 2010 г. метаанализ этих работ, осуществленный Douketis и соавт., показал, что уровни D-димера независимо от времени измерения (через 3, 4 или >6 нед после отмены антикоагулянта) являются мощным предиктором рецидива ВТЭ; при этом

значимость теста на D-димер была одинаковой у пациентов в возрасте ≤ 65 и > 65 лет (рис. 5).

Наконец, в качестве потенциального фактора риска рецидива ВТЭ предлагалось рассматривать резидуальный венозный тромбоз, подтвержденный с помощью ультразвукового исследования (Piovella et al., 2002; Prandoni et al., 2002). Тем не менее в когортном исследовании REVERSE, в котором пациентов наблюдали в течение 2 лет после первого эпизода идиопатической ВТЭ, наличие резидуального тромба не являлось фактором риска рецидива (Le Gal et al., 2010) (рис. 6).

В 2011 г. эти же авторы провели систематический обзор и метаанализ исследований, в которых изучалась роль резидуального тромбоза у пациентов с ТГВ, получавших антикоагулянты по крайней мере на протяжении 3 мес. Полученные результаты убедительно показали, что резидуальный тромбоз не является фактором риска повторных эпизодов ВТЭ.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что стратификация риска рецидивов ВТЭ является сложной клинической задачей, так как необходимо учитывать множество различных факторов. В целом вероятность повторных ВТЭ выше у пациентов:

- у которых первый эпизод ВТЭ был идиопатическим;
- с проксимальным ТГВ (по сравнению с дистальным ТГВ);
- с перманентными факторами риска (злокачественные новообразования);
- с повышенными уровнями D-димера после отмены антикоагулянтов;
- с врожденным дефицитом ингибиторов коагуляции (антитромбина, протеина С и протеина S).

Значимость других мутаций (фактор V Лейден, фактор II) нуждается в дальнейшем изучении.

Низкий риск рецидива ВТЭ характерен для пациентов, у которых первый эпизод ВТЭ был спровоцирован транзитным фактором риска, таким как хирургическое вмешательство.

С видеозаписью доклада профессора Д. Имберти можно ознакомиться на <http://www.bemiparin.com/WebCastBerlin>

Подготовил **Алексей Терещенко**

ЦИБОР

беміпарин 1460гу;340

Друга генерація
низькомолекулярних гепаринів

Висока ефективність і безпека,
що доведена в дослідженнях⁷⁻¹⁸

Кращій фармакологічний
профіль серед усіх НМГ¹⁻⁶

Одноразове
введення на добу



Цибор® 2500

Беміпарин-натрій
10 готових, заповнених шприців по 0,2 мл
розчину для ін'єкцій в кожному · Для підсилення ін'єкцій

Цибор® 3500

Беміпарин-натрій
10 готових, заповнених шприців по 0,2 мл
розчину для ін'єкцій в кожному · Для підсилення ін'єкцій

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Цибор 2500. Цибор 3500. Інформація про лікарський засіб.
Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.
Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Група гепарину. Код АТС В01А В12. Показання. Профілактика тромбоемболій у пацієнтів при загальнохірургічних втручаннях. Профілактика тромбоемболій у пацієнтів при ортопедичних операціях. Профілактика згортання крові в системі екстракорпорального кровообігу при проведенні гемодіалізу. Протипоказання. Відомо підвищена чутливість до беміпарину натрію або гепарину. Імунологічно обумовлена гепарином тромбоцитопенія чи підозра на неї або наявність її в анамнезі. Активні кровотечі або підвищений ризик кровотеч у зв'язку з порушенням згортання крові. Тяжкі порушення функції печінки і підшлункової залози. Ушкодження або оперативні втручання в ділянці центральної нервової системи, органів зору або органів слуху. Синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові (ДВС) у рамках індукованої гепарином тромбоцитопенії. Гострий бактеріальний ендокардит та хронічний ендокардит. Патологічні стани з високим ризиком кровотеч, наприклад активна пептична виразка, геморагічний інсульт, церебральна аневризма або церебральна неоплазія. Побічні реакції. Дуже часто спостерігається екхімоз в місці ін'єкції. Повний перелік можливих побічних дій зазначений в інструкції для медичного застосування препарату. Повна інформація про лікарський препарат міститься в інструкції для медичного застосування.

Представництво в Україні:
02098, Київ, вул. Березняківська, 29
Тел.: (044) 494-33-88

