



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Длительность антикоагулянтной терапии венозных тромбоэмболических осложнений у больных с высоким геморрагическим риском.

Москва 2018 г.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



На сегодняшний день существуют инструменты, позволяющие провести количественную оценку риска рецидива ВТЭО, что позволяет идентифицировать группу пациентов, которой показана пролонгированная антикоагулянтная терапия. Между тем аналогичных инструментов для определения опасности возникновения геморрагических осложнений у лиц с венозными тромбозами до сих пор окончательно не разработана.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Ежедневный прием антикоагулянтов является ключевым элементом по первичной профилактике и предупреждению рецидива венозных тромбоэмболических осложнений. Учитывая распространенность этих заболеваний, выполнение действующих рекомендаций по назначению антикоагулянтов закономерно ведет к тому, что не менее 5% взрослого населения и более 7-8% людей старших возрастных групп будут длительно получать эти препараты. Наиболее часто применяют пероральные антикоагулянты – варфарин, дабигатрана этексилат, ривароксабан и апиксабан.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Определение показаний к продленной терапии ВТО строится на основании оценки соотношения пользы и риска от подобного лечения. При этом, числовым выражением пользы служит степень снижения вероятности возникновения рецидива ВТЭО, а выражением риска – степени повышения опасности развития геморрагических осложнений. Выбор наиболее подходящего препарата и определения оптимальной продолжительности продленной терапии является наиболее сложным и ответственным тактическим вопросом, который вынужден решать каждый врач, сталкивающийся с данной ситуацией.

Было показано, что продленная до 24 месяцев терапия с помощью АВК пациентов с идиопатическими ВТЭО, завершивших стандартный трехмесячный курс лечения, способствует снижению ежегодной частоты рецидива заболевания с 27,4%, до 1,3 %, но при этом ассоциируется увеличением числа больших кровотечений: 3,8% против 0%



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Рекомендуемые сроки антикоагулянтной терапии, отраженные в последней редакции «Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» от 2015 года.

При наличии первого эпизода ВТЭО, спровоцированного факторами (хирургическое вмешательство, травма, беременность, роды, прием эстроген-содержащих препаратов), риск возникновения повторных тромботических событий оказывается значительно ниже, чем опасность развития геморрагических осложнений на фоне проведения продленной антикоагулянтной терапии.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Вследствие своих преимуществ перед варфарином НОАК сумели за короткий промежуток времени занять достойное место в структуре используемых антикоагулянтов как во всем мире, так и в России. Хотя профиль безопасности и эффективности каждого конкретного ПОАК имеет свою специфику, все они имеют лучшее, чем у варфарина, соотношение эффективности/безопасности.

В случае поступления пациента, которому требуется выполнение экстренного хирургического вмешательства, или с жизнеугрожающим или неконтролируемым кровотечением, тактика ведения пациента будет во многом определяться детальной информацией о приеме пациентом антикоагулянтной терапии. Разработка и внедрение «карточки или паспорта пациента, получающего антикоагулянт» - является обязательным документом, который должен быть у пациента всегда при себе и в котором бы содержалась информация о получаемых пациентом антикоагулянтах и другая медицинская информация, которая может иметь значение для оказания пациенту экстренной медицинской помощи, особенно в ситуациях, связанных с геморрагическими осложнениями.



В том случае, если сбор анамнеза и/или лабораторные тесты свидетельствуют о том, что пациент находится в состоянии гипокоагуляции, либо убедительные данные, свидетельствующие об обратном отсутствуют, дальнейшие действия врача зависят от того, насколько быстро необходимо восстановить коагуляционный потенциал крови. Соответственно, все клинические случаи можно условно разделить на три группы:

А. Причина госпитализации, тяжесть состояния пациента и содержание лечения не зависят от состояния системы гемостаза и не требуют прекращения приема антикоагулянтов. В таком случае пациент продолжает принимать препарат в обычном режиме.

Б. Причина госпитализации и тяжесть состояния пациента не связаны с гипокоагуляцией, а проведение любых инвазивных процедур, оперативных и иных медицинских вмешательств, повышающих риск кровотечения можно отложить до прекращения действия препарата. В таком случае пациент прекращает прием антикоагулянта и ведется в режиме «ожидания», до момента восстановления системы гемостаза.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



В. Причина госпитализации, тяжесть состояния пациента или срочность и объем предстоящего вмешательства связаны с действием антикоагулянтов. В эту группу входят: случаи, когда пациенту показана экстренная операция или травматичная процедура с высоким риском кровотечения, угрожающие жизни и неконтролируемые кровотечения. Оказание помощи в таких случаях прямо зависит от наличия в стационаре препаратов, способных быстро восстановить гемостатический потенциал крови, нарушенный приемом антикоагулянтов.

Очевидно, что при выполнении оперативных вмешательств у пациентов, находящихся на терапии пероральными антикоагулянтами степень геморрагического риска будет зависеть не только от характера выполняемой процедуры, но также и от времени приема последней дозы антикоагулянта. Данные факторы определяют тактику выполнения оперативных вмешательств у данной категории пациентов.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Согласно позиции экспертов, выполнение ряда инвазивных процедур, ассоциированных с очень низким риском кровотечений, возможно без отмены ППОАК. К таким процедурам следует отнести: малые стоматологические и малые дерматологические процедуры/вмешательства, офтальмологические вмешательства, а также эндоскопические процедуры без биопсии [1]

Для того, чтобы минимизировать риски кровотечений при выполнении хирургических вмешательств и процедур, ассоциированных с умеренным и высоким геморрагическим риском, рекомендуется отменять ПОАК перед вмешательством. Сроки отмены зависят от принимаемого препарата и состояния функции почек пациента.



Риск кровотечения Шкала HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия	1
Нарушение функции почек или печени (по 1 баллу)	1 или 2
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе	1
Нестабильность значений МНО	1
Пожилой возраст (старше 65 лет)	1
Сопутствующая медикаментозная терапия/ злоупотребление алкоголем	1 или 2
Максимальное значение	9

- ▶ Балл по шкале HAS-BLED ≥ 3 указывает на высокий риск
- ▶ Требуется осторожность и тщательное наблюдение за пациентом после назначения антитромботической терапии



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Факторы риска кровотечения.

Факторы риска кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии, Chest 2016

Возраст > 65 лет¹⁸⁴⁻¹⁹³

Возраст > 75 лет^{184-188,190,192,194-202}

Кровотечение в анамнезе^{185,191-193,198,201-204}

Рак^{187,191,195,198,205}

Рак с метастазами^{181,204}

Почечная недостаточность^{185,191-193,196,199,201,206}

Печеночная недостаточность^{186,189,195,196}

Тромбоцитопения^{195,204}

Инсульт в анамнезе^{185,192,195,207}

Сахарный диабет^{185,186,196,200,202}

Анемия^{185,189,195,198,202}

Антитромбоцитарная терапия^{186,195,196,202,208}

Недостаточный контроль антикоагулянтной терапии^{189,196,203}

Сопутствующие заболевания и снижение функциональных возможностей^{191,196,204}

Недавно перенесенное хирургическое вмешательство^{189,209}

Частые падения¹⁹⁵

Алкогольная зависимость^{191,192,195,202}

Прием нестероидных противовоспалительных препаратов²¹⁰

Низкий риск (факторов риска
кровотечений нет)

= риск большого кровотечения **0.8%/год**

Умеренный (один фактор риска)

= риск большого кровотечения **1.6%/год**

Высокий (два и более факторов риска)

= риск большого кровотечения **≥6.5%/год**



Риск кровотечений

ВЫСОКИЙ

- Большие кровотечения в анамнезе (на фоне приема антикоагулянтов или нет)
- Врожденные нарушения свертываемости крови (например, болезнь Виллебранда и т.д.)
- Количество тромбоцитов < 50.000 в 1 мкл
- Необходимость проведения двойной антитромбоцитарной терапии
- Портальная гипертензия (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода)
- Изменения головного мозга в пожилом возрасте (амилоидоз, микрокровоотечения)

УМЕРЕННЫЙ

- Клинически значимое небольшое кровотечение в анамнезе
- Прием дезагрегантов
- Количество тромбоцитов < 100.000 в 1 мкл

НИЗКИЙ

- Нет кровотечений в анамнезе
- Не было кровотечений на фоне ранее проводимой антикоагулянтной терапии
- Пациент не принимает препаратов с прогеморрагическим действием



Что опаснее – повторный тромбоз или кровотечение на терапии антикоагулянтами?

- Какова соотношение смертельных случаев от повторного тромбоза или кровотечения на терапии антикоагулянтами?
- Данные регистра RIETE, которое охватило 42 000 пациентов, получавших антикоагулянтную терапию по поводу ТГВ/ТЭЛА
 - В случае исходного ТГВ из 21 000 пациентов от рецидива ТГВ/ТЭЛА умер 34 пациент, а от геморрагических осложнений 87 больных.
 - При этом в **первые 10 дней терапии** риск смерти от рецидива венозных тромбоэмболий или от кровотечения приблизительно одинаков (**16** пациентов погибли от рецидива и **22** человека от кровотечения).
 - К концу первого года наблюдения **34** пациента погибли от рецидива и **87** больных от кровотечений*

Days		10	30	90	150	240	360
PE	Patients at risk	19,866	19,273	18,079	13,759	9,216	6,554
	Fatal VTE	33 (0.2%)	63 (0.3%)	83 (0.4%)	86 (0.4%)	86 (0.4%)	86 (0.4%)
	Fatal bleeding	34 (0.2%)	62 (0.3%)	86 (0.4%)	94 (0.5%)	102 (0.6%)	107 (0.6%)
DVT	Patients at risk	21,078	20,660	19,525	14,078	9,036	6,083
	Fatal VTE	16 (0.1%)	22 (0.1%)	33 (0.2%)	34 (0.2%)	34 (0.2%)	34 (0.2%)
	Fatal bleeding	22 (0.1%)	55 (0.3%)	73 (0.3%)	85 (0.4%)	87 (0.4%)	87 (0.4%)

PE, pulmonary embolism; DVT, deep-vein thrombosis; VTE, venous thromboembolism.

*Lecumberri R, et al. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. *Thrombosis and Haemostasis* 110.4/2013, 834-843.



AMPLIFY субнализ по частоте госпитализаций: причины



Причины для первой госпитализации

n (%)	Апиксабан N=153	Эноксапарин /варфарин N=190
Рецидив ВТЭ (ТГВ, ТЭЛА)	37 (24,2)	48 (25,3)
Кровотечение	31 (20,2)	59 (31,1)
Сердечно-сосудистое событие	23 (15,0)	29 (15,3)
Другое*	80 (52,3)	73 (38,4)

Снижение числа госпитализаций у пациентов, получающих лечение апиксабаном было ниже в основном за счет госпитализаций в связи с рецидивом ВТЭ и кровотечением по сравнению с пациентами, получающими эноксапарин / варфарин

ВТЭ – венозная тромбоэмболия; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ВТЭ – венозная тромбоэмболия.

*“Другие причины” подразумевается широкий спектр причин для госпитализации, которые не могут быть классифицированы



Конечные точки безопасности по типу кровотечения*



Исход	Апиксабан n=2676	Эноксапарин/ Варфарин n=2689	Относительный риск (95% ДИ)	P-значение
Большое кровотечение, n (%)	15 (0,6)	49 (1,8)	0,31 (0,17–0,55)	<0,0001 более высокая безопасность
КЗНБ кровотечение, n (%)	103 (3,9)	215 (8,0)	0,48 (0,38–0,60)	
Большое или КЗНБ кровотечение, n (%)	115 (4,3)	261 (9,7)	0,44 (0,36–0,55)	

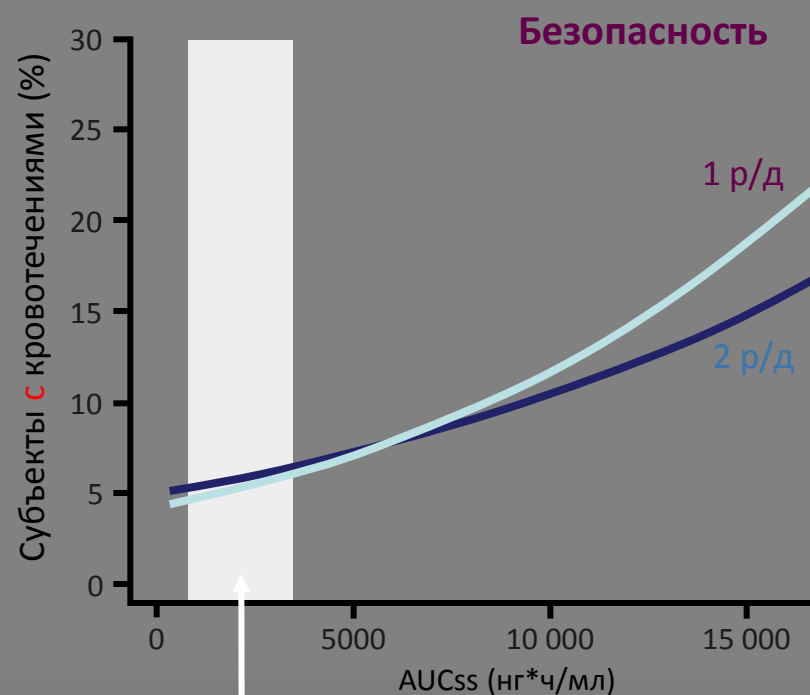
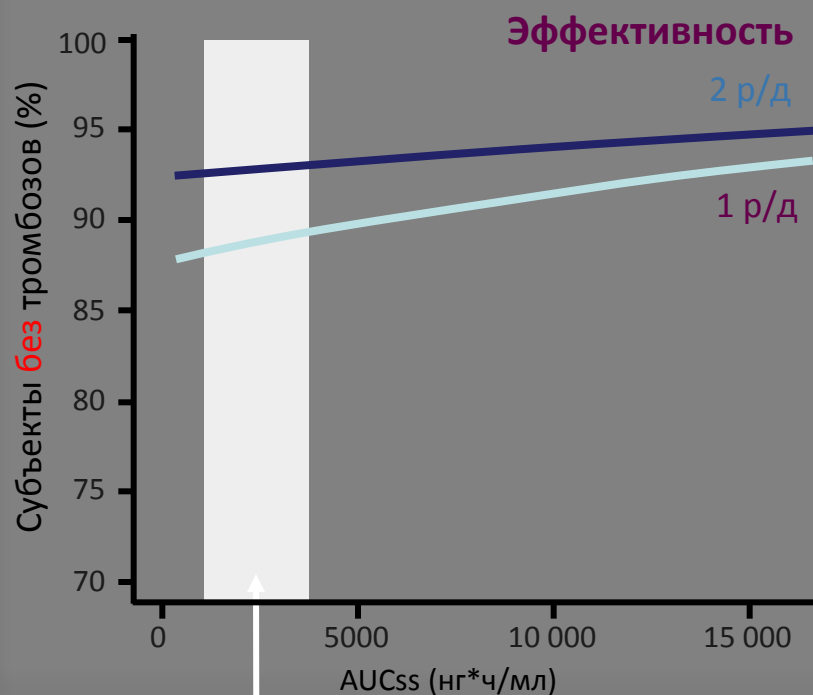
* У пациентов, перенесших >1 исхода, учитывался только первый исход.

КЗНБ - клинически значимое небольшое.



Выбор режима дозирования апиксабана 2 раза в день при всех изученных показаниях основан на оценке соотношения выгоды и риска

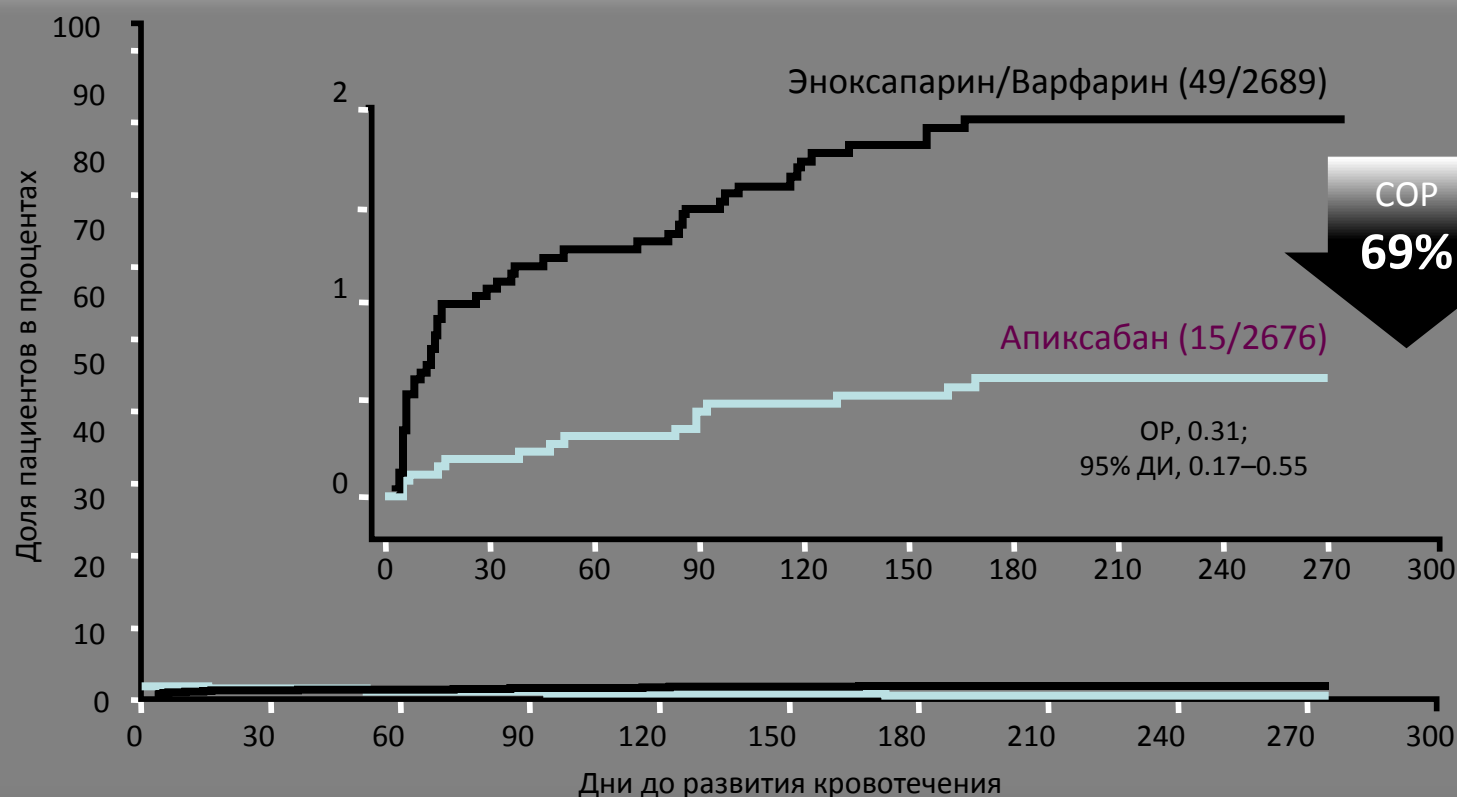
Максимизировать эффективность без увеличения риска кровотечения



Диапазон экспозиции (2,5-я – 97,5-я процентиль)
для режима дозирования 2,5 мг 2 р/д



Прием апиксабана (Эликвис) 2 раза в остром периоде 7 дней по 10 мг, затем по 5 мг привел к снижению риска больших кровотечений на 69% по сравнению со стандартной терапией





Обе дозы апиксабана при продленной профилактике ВТЭ не приводили к увеличению частоты всех видов кровотечений



Исход	Апиксабан 2.5 мг N=840	Апиксабан 5 мг N=813	Плацебо N=829	Апиксабан 2.5 мг по сравнению с плацебо ОР (95% ДИ)	Апиксабан 5 мг по сравнению с плацебо ОР (95% ДИ)	Апиксабан 2.5 мг по сравнению с 5 мг ОР (95% ДИ)
Большое кровотечение	2 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.5)	0.49 (0.09, 2.64)	0.25 (0.03, 2.24)	1.93 (0.18, 21.25)
Клинически значимое небольшое кровотечение	25 (3.0)	34 (4.2)	19 (2.3)	1.29 (0.72, 2.33)	1.82 (1.05, 3.18)	0.71 (0.43, 1.18)
Большое или клинически значимое небольшое кровотечение	27 (3.2)	35 (4.3)	22 (2.7)	1.20 (0.69, 2.10)	1.62 (0.96, 2.73)	0.74 (0.46, 1.22)

Большие кровотечения:

- 2.5 мг: 2 случая оба внутриглазные
- 5.0 мг: 1 случай, желудочно-кишечное
- Плацебо: 4 случая, внутриглазное, геморрагический инсульт, мочеполовое, желудочно-кишечное



- Обе изученные дозы апиксабана статистически значимо снижают риск рецидива ВТЭ/ смерти от ВТЭ по сравнению с плацебо на 81% для дозы 2,5 мг 2 раза в день и на 80% для дозы 5 мг 2 раза в день
- Частота больших кровотечений при применении обеих доз препарата была низкой и сопоставимой с плацебо
- Исследование подтверждает возможность использования апиксабана для пролонгированного лечения ВТЭ
- При сопоставимой эффективности и меньшей частоте клинически значимых небольших кровотечений, доза апиксабана 2,5 мг является предпочтительной

COR = снижение относительного риска



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Альтернатива

Препараты с низким или нулевым риском кровотечения и менее агрессивной антитромботической активностью могут представлять собой адекватную альтернативу продленной терапии НОАК и, тем более, использованию эластической компрессии конечностей без профилактической терапии.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА

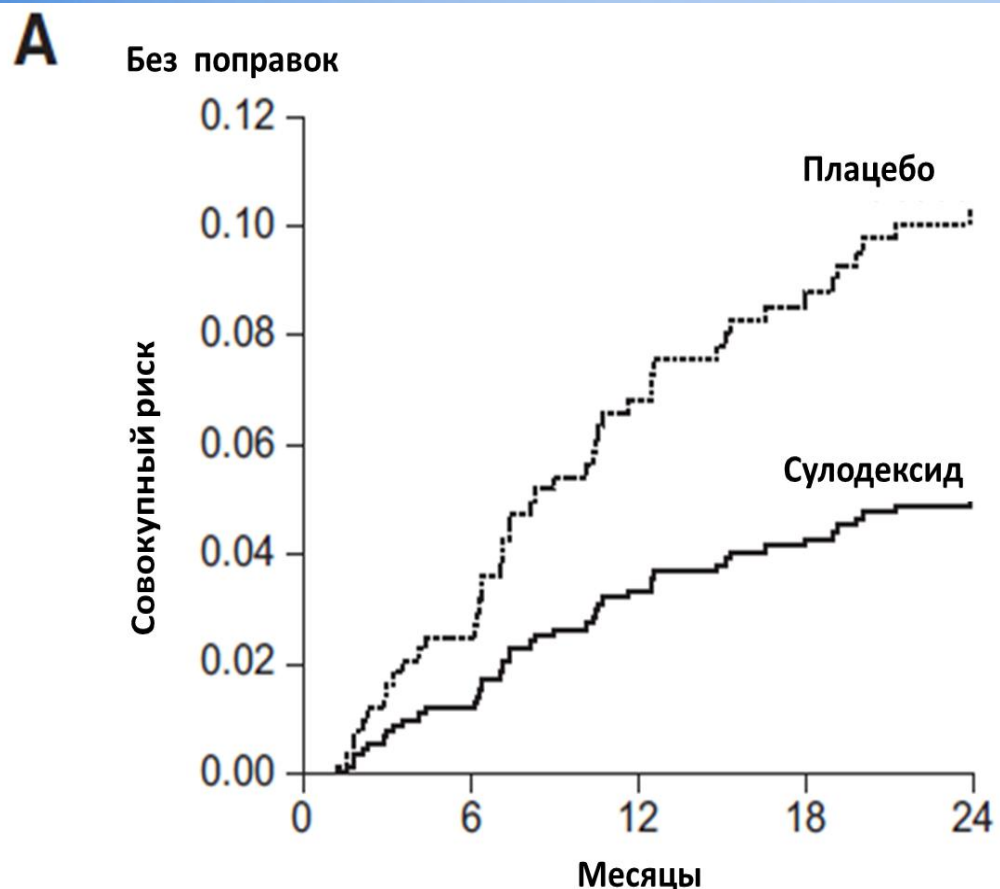


Сулодексид

Сулодексид является естественным гликозаминогликаном с антитромботической и профибринолитической активностью, может быть введен перорально или парентерально, с очень низким риском кровотечения. Механизм действия осуществляется через комплексообразование с антитромбином и кофактором II гепарина, он также оказывает благоприятное воздействие на коррекцию эндотелиальной дисфункции.



SURVET: многоцентровое рандомизированное клиническое исследование



Эффективность: снижение рецидива ВТЭ **на 54%**

- Ни одного большого кровотечения зарегистрировано не было
- У 2 пациентов в каждой из групп зарегистрированы клинически значимые кровотечения



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Исследование	Препарат	Продолжительность лечения (месяцы)	Большие кровоте- чения	Риск клинически значимого кровотечения в сравнении с плацебо (ОР[95% ДИ])	
SURVET¹	Сулодексид	24	0	0.97 [0.14–6.88]	p=0.98
ASPIRE+WARF ASA ²	Аспирин	24 (48)	8	1.50 [0.72–3.14]	p=0.28
RE-SONATE ³	Дабигатран	6	2	2.92 [1.52–5.60]	p=0.001
EINSTEIN-EXT ⁴	Ривароксабан	12	4	5.19 [2.13–11.7]	p<0.001
AMPLIFY-EXT 2 ⁵	Апиксабан (2,5 мг)	12	2	1.20 [0.69–2.10]	-
AMPLIFY-EXT 2 ⁵	Апиксабан (5 мг)	12	1	1.62 [0.96–2.73]	-

ДИ= доверительный интервал ОР = относительный риск

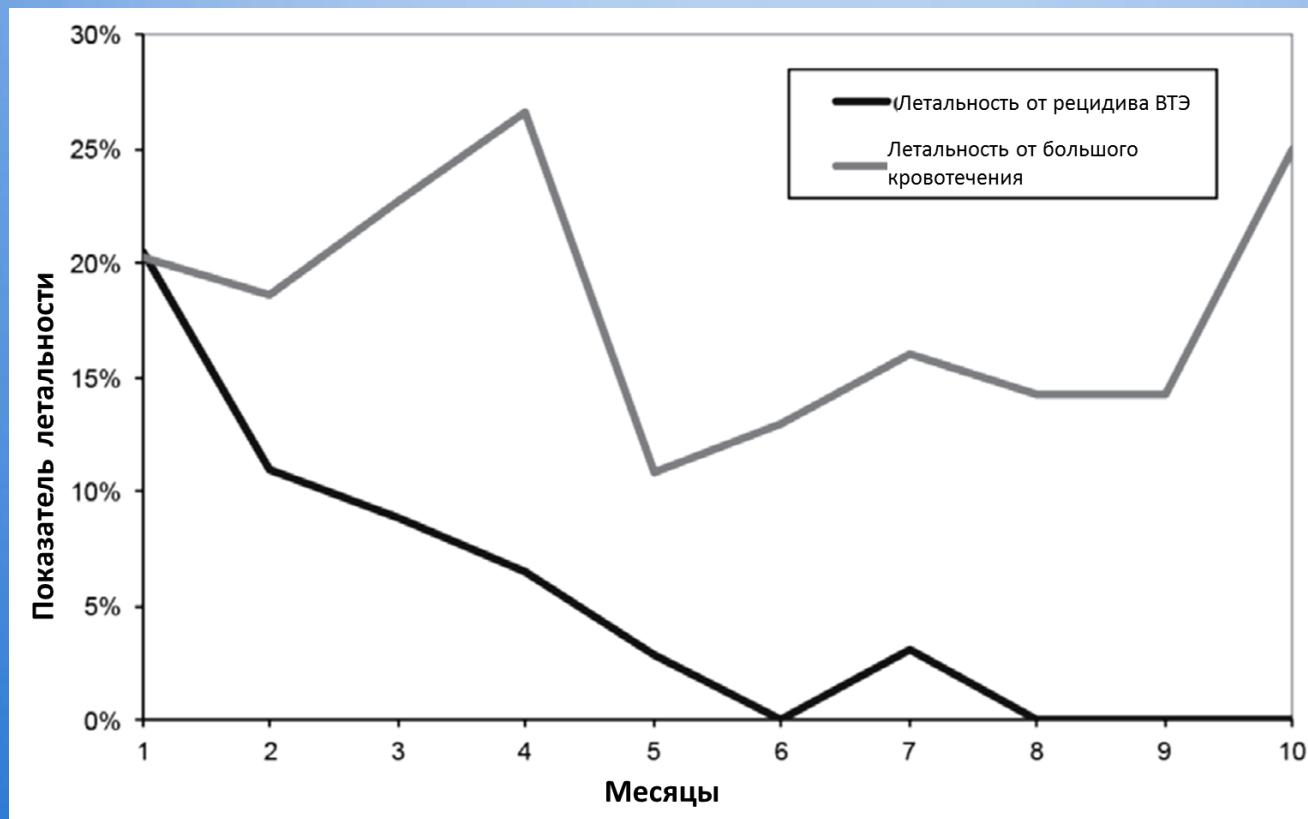
1. Andreozzi GM, et al. Circulation. 2015;132:1891-7. 2. Simes J, et al. Circulation. 2014;130:1060-71. 3. The EINSTEIN Investigators. N Engl J Med. 2010;363:2499-510. 4 Schulman S, et al. N Engl J Med. 2013;368(8):709-18. 5. Agnelli G, et al. N Engl J Med. 2013; 368(8):699-708.



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Летальность от рецидива ВТЭО с течением времени снижается, в то время как летальность от большого кровотечения остается неизменной



Динамика показателей летальности от рецидива тромбоземболии или большого кровотечения у пациентов, получающих лечение по поводу венозной тромбоземболии

Ramón Lecumberri¹; Ana Alfonso¹; David Jiménez²; Carmen Fernández Capitán³; Paolo Prandoni⁴; Philip S. Wells⁵; Gemma Vidal⁶; Giovanni Barillari⁷; Manuel Monreal⁸; and the RIETE investigators*

T&H 2013



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИКО-ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
им. Н.И. ПИРОГОВА



Всемирный конгресс флебологов 4-6 февраля 2018 г. Мельбурн

	Риск кровотечений			Отказ или противопоказания к НОАК
	Низкий	Средний	Высокий	
Риск ТГВ высокий, более 20 % в течение 2 лет	НОАК	НОАК	Сулодексид	Сулодексид
Риск ТГВ средний от 5% до 20% в течение 2 лет	НОАК	НОАК или Сулодексид	Сулодексид	Сулодексид
Риск ТГВ низкий менее 5% в течение 2 лет	НОАК или Сулодексид	Сулодексид	Сулодексид	Сулодексид Или Аспирин

Низкий риск (факторов риска кровотечений нет) = риск большого кровотечения 0.8%/год

Умеренный (один фактор риска) = риск большого кровотечения 1.6%/год

Высокий (два и более факторов риска) = риск большого кровотечения $\geq 6.5\%$ /год



1. Аспирин в низких дозах снижает **риск рецидива ТГВ на 30%**
2. НОАК снижают риск рецидива ВТЭ на 70-80%, **при этом повышают риск больших и небольших клинически значимых кровотечений на 6% в год**
3. Сулодексид снижает риск рецидива **на 54%, при этом не приводит к повышению риска кровотечений**
4. “Одинаковый подход для всех пациентов” не применим
5. Определение соотношения «риск-польза» возможно, однако, нужны более совершенные методы стратификации рисков