



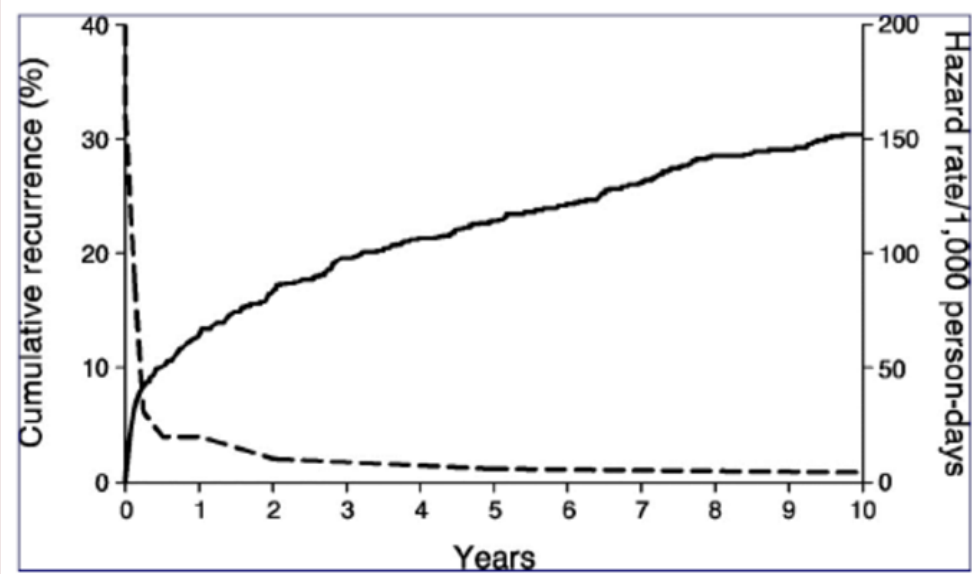
Оценка риска, диагностика рецидивов венозных тромбоэмболических осложнений и пути их предотвращения

Лобастов Кирилл Викторович

для «Школы Флебологов» 15.03.2018

Рецидивирующие ВТЭО

- Рецидив ВТЭО в течение первых 5 лет отмечается у 12-25% больных, а через 10 лет – у 24-30% пациентов



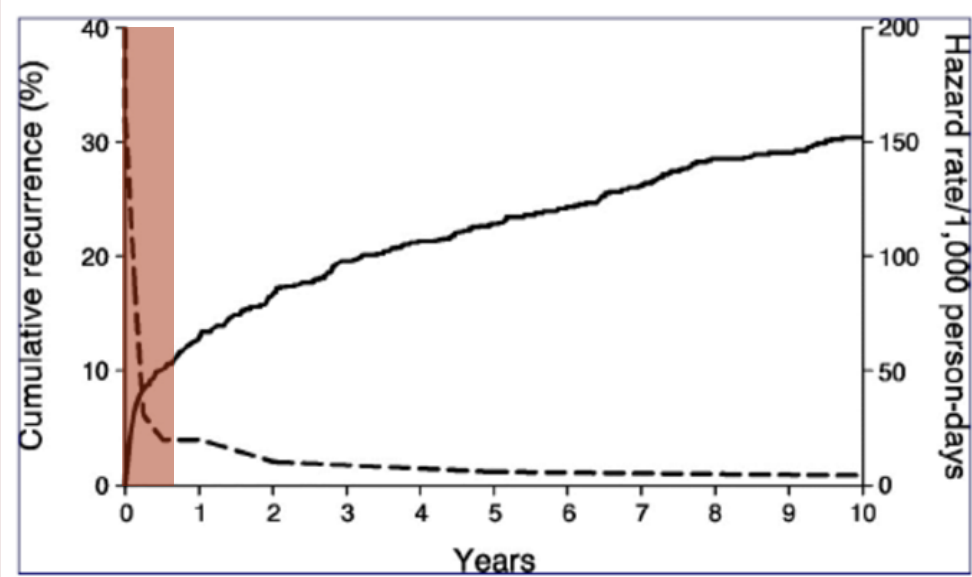
Рецидивы ВТЭО

На фоне применения
антикоагулянта
(«ранние»)

После завершения
курса антикоагулянтной
терапии («поздние»)

Рецидивирующие ВТЭО

- Рецидив ВТЭО в течение первых 5 лет отмечается у 12-25% больных, а через 10 лет – у 24-30% пациентов



Рецидив ВТЭО на фоне терапии ОАК



A VTE can be a DVT or a PE or a DVT and PE

- Возникновение ТЭЛА, в т.ч. фатальной,
- Нарастание уровня тромбоза,
- Реокклюзия венозного сегмента,
- Окклюзия ранее интактного венозного сегмента.

НОАК – не панацея

	Ривароксабан				Дабигатран		Апиксабан	
	EINSTEIN pooled ¹		XALIA ²		RE-COVER pooled ³		AMPLIFY ⁴	
	НОАК	НМГ/АВК	НОАК	Стандарт	НОАК	НМГ/АВК	НОАК	НМГ/АВК
n	4150	4131	2619	2149	1280	1288	2609	2635
Рецидив ВТЭО (%)	2,1	2,3	1,4	2,3	2,3	2,2	2,3	2,7
Рецидив ВТЭО (n)	86		36		30		59	

211 реальных пациентов с рецидивом ВТЭО

Рекомендации АССР 2016: терапия рецидивов ВТЭО, возникших на фоне терапии антикоагулянтом

Для пациентов в случае развития рецидива ВТЭО на фоне терапевтических доз АВК или НОАК предлагается перейти на терапию НМГ (по крайней мере временно*)

Примечание:

Рецидивы ВТЭО на фоне терапевтических доз ОАК редки и поэтому необходимо убедиться:

- 1) Действительно ли это был рецидив
- 2) Принимал ли пациент терапию
- 3) Есть ли у пациента сопутствующее онкологическое заболевание

*Временный переход на НМГ – по крайней мере на 1 месяц

Management of Recurrent VTE on Anticoagulant Therapy

***29. In patients who have recurrent VTE on VKA therapy (in the therapeutic range) or on dabigatran, rivaroxaban, apixaban, or edoxaban (and are believed to be compliant), we suggest switching to treatment with LMWH at least temporarily (Grade 2C).**

Remarks: Recurrent VTE while on therapeutic-dose anticoagulant therapy is unusual and should prompt the following assessments: (1) reevaluation of whether there truly was a recurrent VTE; (2) evaluation of compliance with anticoagulant therapy; and (3) consideration of an underlying malignancy. A temporary switch to LMWH will usually be for at least 1 month.

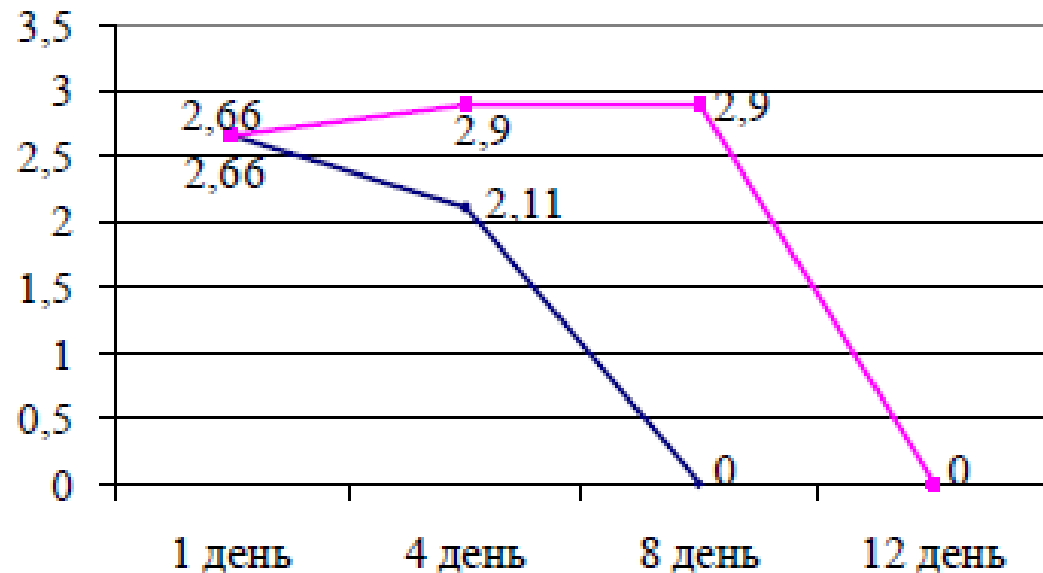
Действительно ли это был рецидив?

- Единственный достоверный критерий рецидива – фатальная ТЭЛА, подтверждённая при аутопсии,
- Клинические критерии – могут соответствовать тромбо-воспалительному процессу, перестройке гемодинамики, декомпенсации кровообращения,
- Лабораторные критерии (D-димер, тропонины и др. маркеры повреждения миокарда, НУП и пр.) – отражают текущий тромбо-воспалительный процесс, перестройку гемодинамики.
- Инструментальные критерии:
 - Исходные изменения при первичном ВТЭО,
 - Погрешности при повторной оценке (длина флотации, давление в ЛА),
 - Разные показатели на разном оборудовании и в разных руках.

Ривароксабан при флотирующем тромбозе

Динамика изменения длины флотирующей верхушки тромба

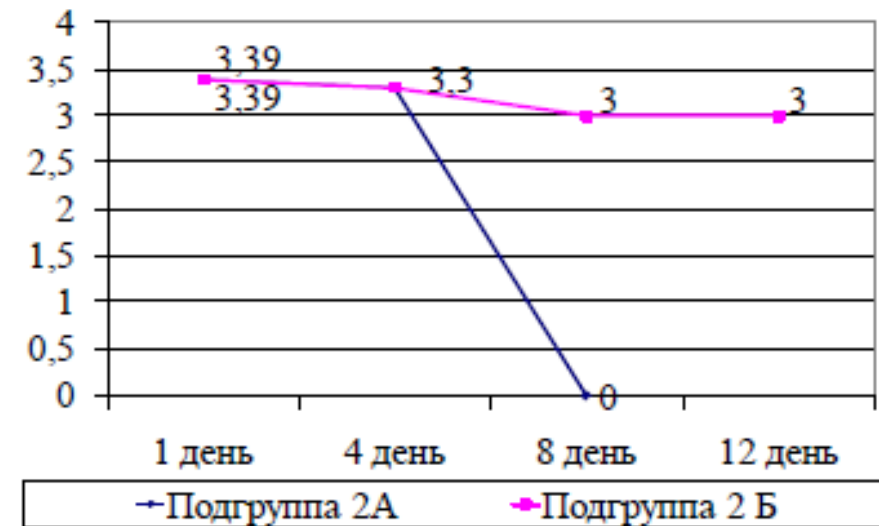
Инициальная терапия ривароксабаном (n=18)



— Монотерапия (n=14)

— Перевод на НМГ (n=4)

Инициальная НМГ + АВК (n=19)



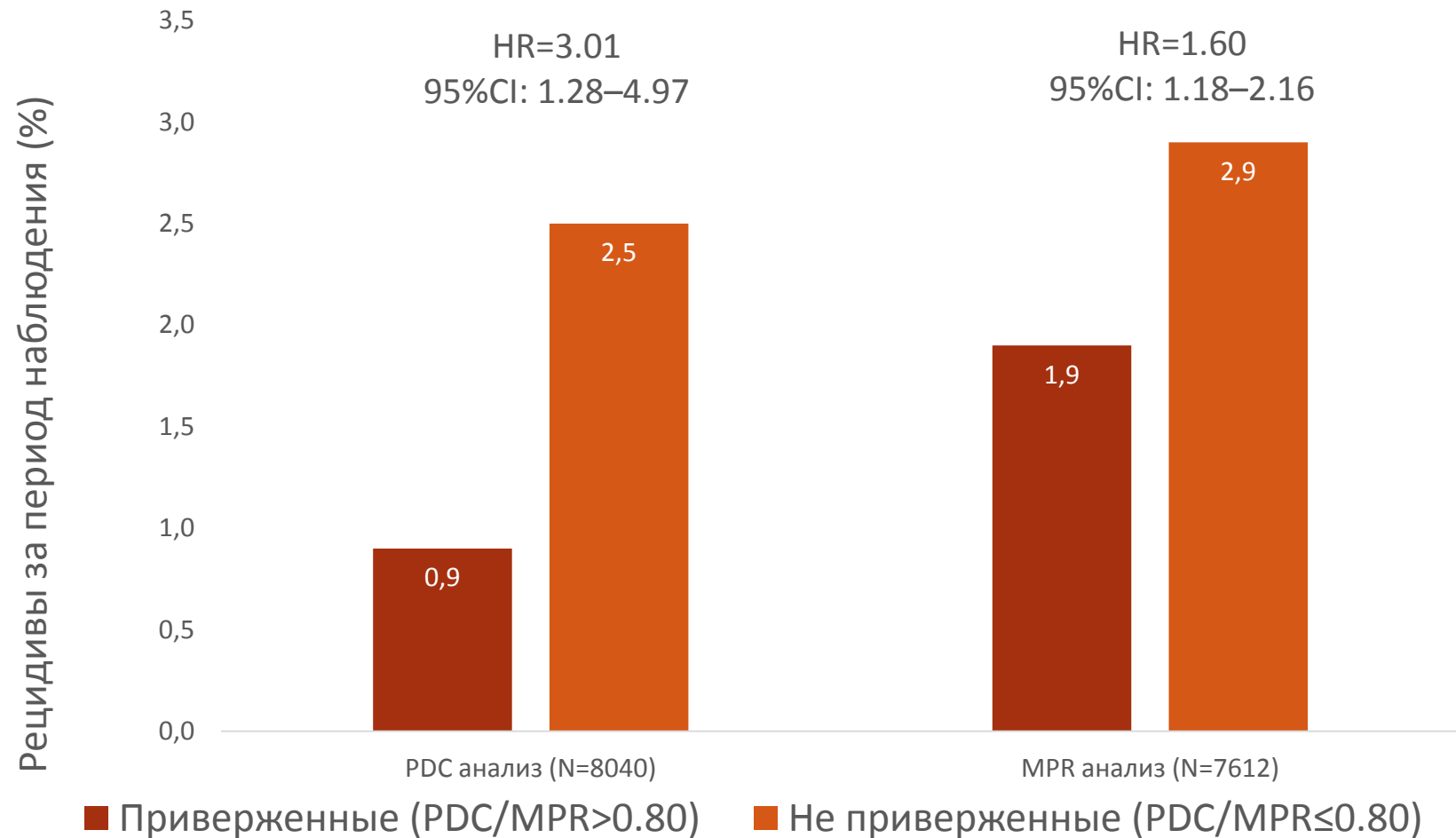
— НМГ + АВК (n=17)

— Кава-фильтр (n=2)

Принимал ли пациент терапию?

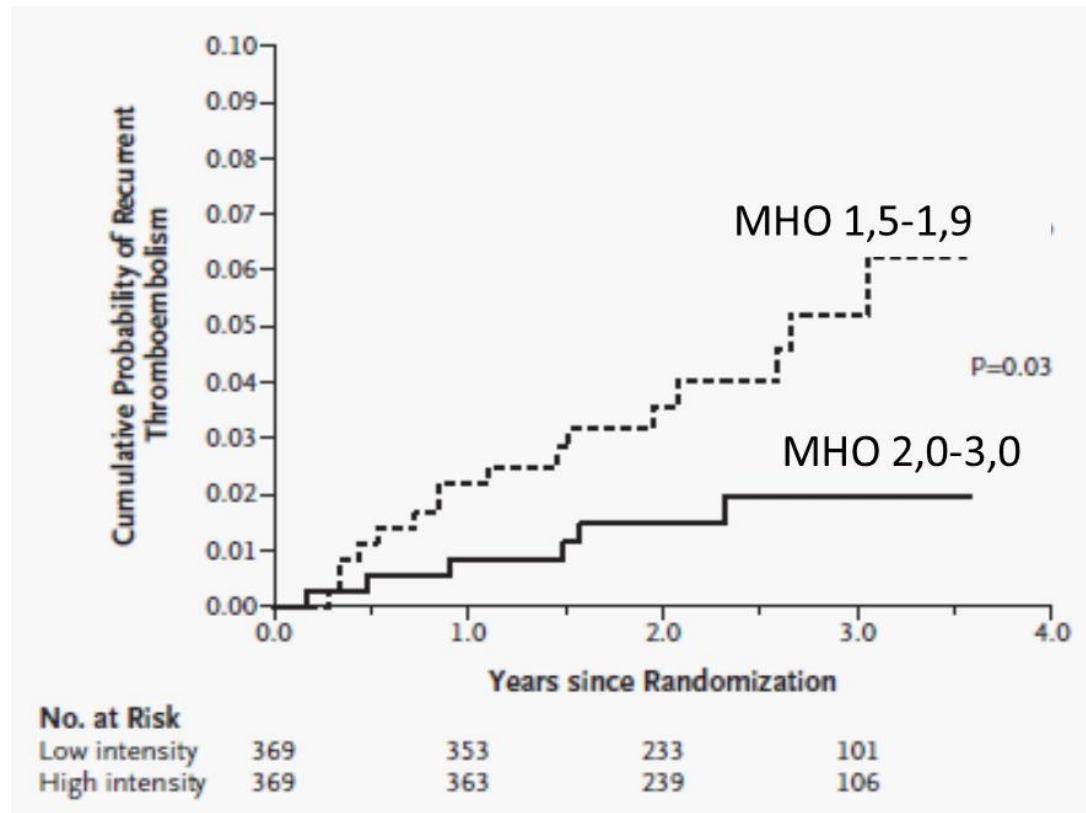
- По данным мета-анализа, включающего исследования терапии АВК за период 1990-2013 гг.:
- В 59% (95%CI: 54-64%) всех измерений и на протяжении 61% (95%CI: 59-63%) всего времени проведения терапии пациенты имели МНО, выходящее за пределы терапевтического интервала.
- Слабый контроль за МНО был ассоциирован с высоким риском геморрагических осложнений и рецидивов ВТЭО.
- Среди всех пациентов с рецидивом ВТЭО 58% (95%CI: 39-77%) имело МНО < 2,0
- Среди всех пациентов с геморрагическими осложнениями 48% (95%CI: 34-61%) имело МНО > 3,0

Принимал ли пациент терапию?



Принимал ли пациент терапию в правильном режиме?

Пациенты с идиопатическим ВТЭО, в т.ч. повторным, через 3 месяца после завершения стандартного курса АВК были разделены на две группы: обычная антикоагуляция (2,0-3,0) и слабая антикоагуляция (1,5-1,9). Срок наблюдения – до 4-х лет (в среднем – 2,4 года).



**Большое кровотечение – 1,1
на 100 человек в год**

↕
p=0,76

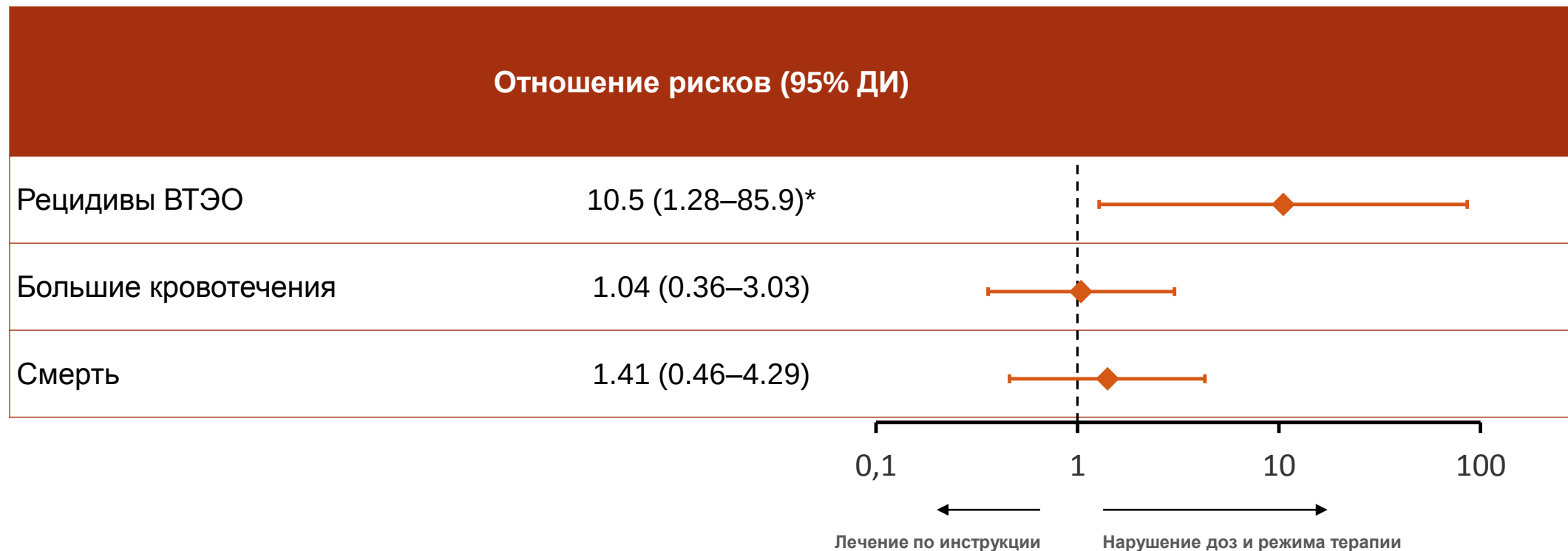
**Большое кровотечение – 0,9
на 100 человек в год**

Принимал ли пациент терапию в правильном режиме? (данные регистра RIETE)

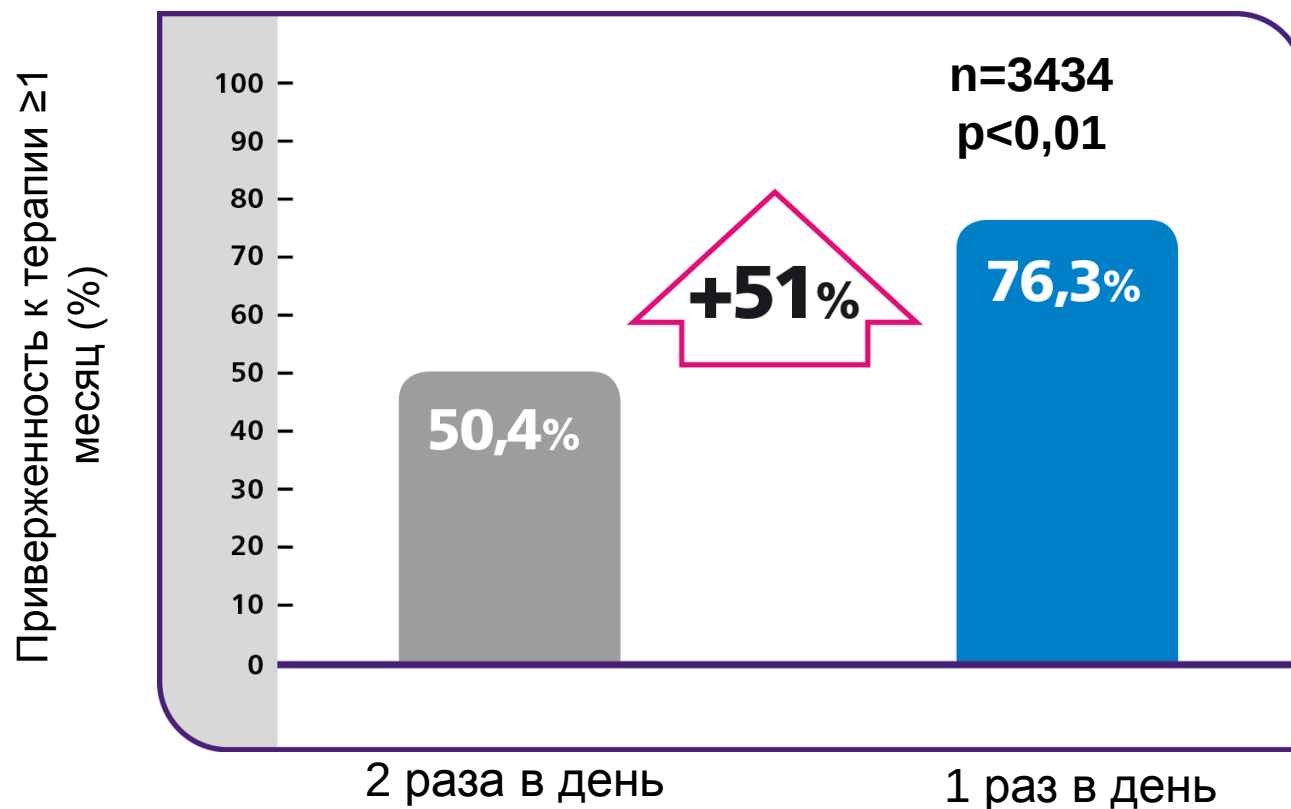
	Инициально, Ривароксабан	Инициально, Апиксабан	Длительно, Ривароксабан	Длительно, Апиксабан	Длительно, Дабигатран
n	1591	44	1611	81	33
Суточная доза					
Рекомендованная	83%	50%	89%	65%	55%
Ниже рекомендованной	17%	50%	4,1%	27%	45%
Выше рекомендованной	0,06%	0%	7,0%	7,4%	0%
Режим дозирования					
Каждые 12 часов	78%	91%	7,8%	89%	73%
Каждые 24 часа	9,9%	4,5%	71%	4,9%	3,0%
Не указано	13%	4,5%	22%	6,2%	24%
По инструкции	75%	50%	67%	62%	49%
Не по инструкции	18%	50%	14%	36%	46%
Не по инструкции режим и доза	9,2%	4,5%	2,0%	3,7%	3,0%

Принимал ли пациент терапию в правильном режиме? (данные регистра RIETE)

Риск развития осложнений при несоблюдении режима дозирования или суточной дозы препарата

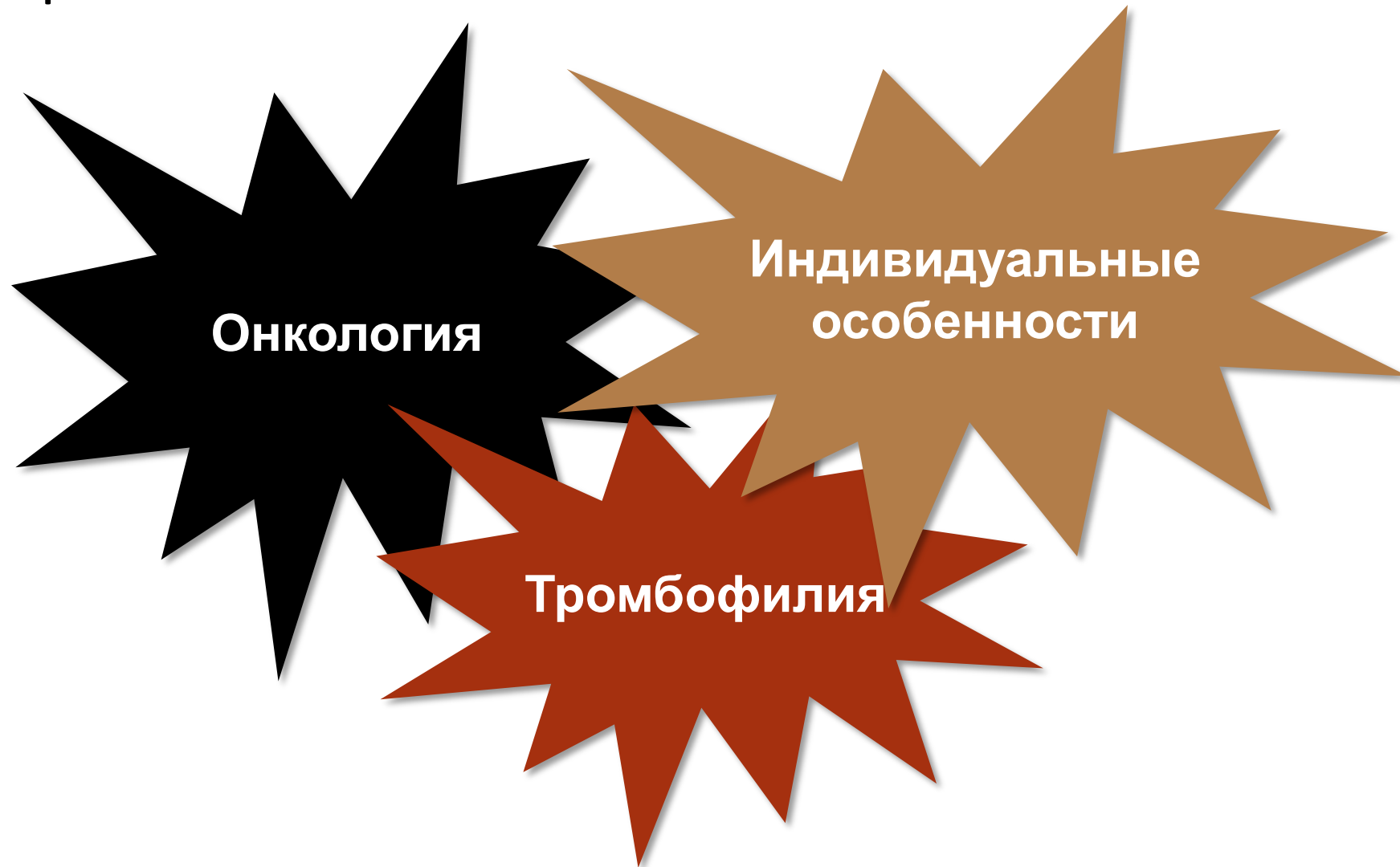


Приверженность к терапии особенно, если пациент ранее ничего не принимал



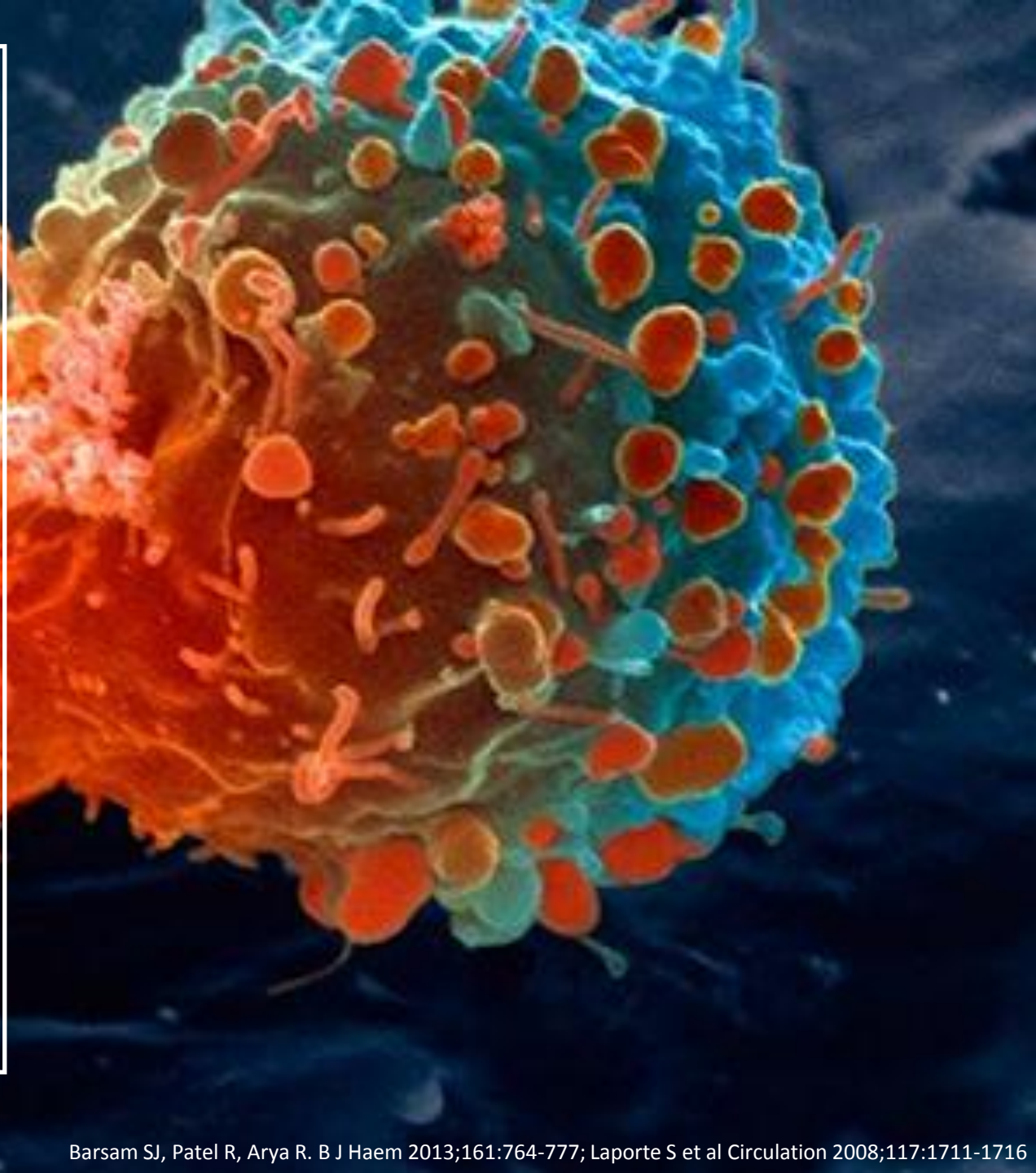
Мета-анализ исследований по оценке приверженности к лечению пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая пациентов, получающих антикоагулянты не менее года

Выявление возможных причин неэффективности ОАК

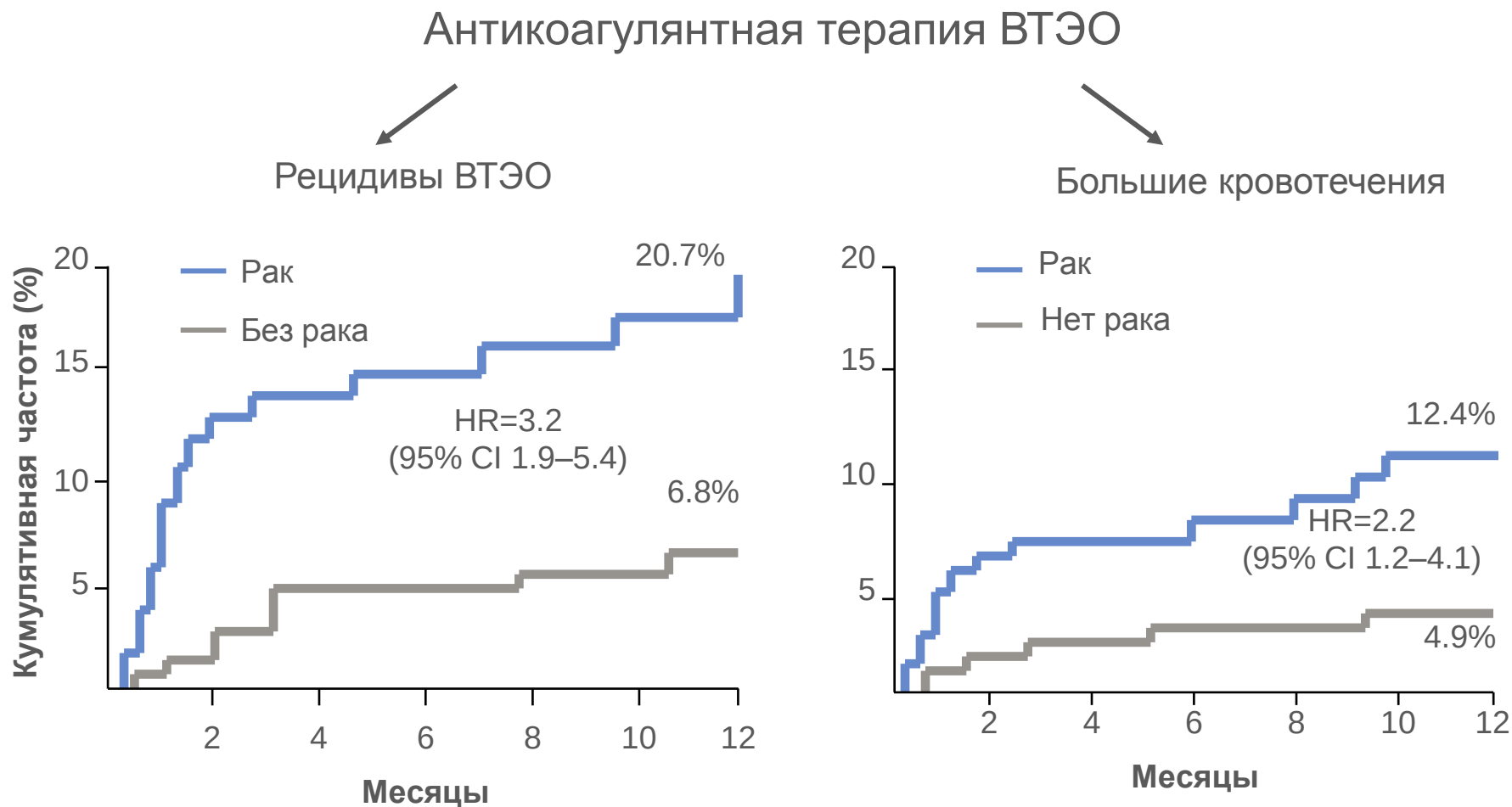


Рак-ассоциированный тромбоз

- Риск развития ВТЭО повышается до 4-7 раз у пациентов с раком
 - У 10-20% пациентов со злокачественным новообразованием развивается симптоматический тромбоз
 - Приблизительно у 20% пациентов с ВТЭО обнаруживается активный рак
- У пациентов с раком при развитии ВТЭО меньше продолжительность жизни
 - Смерть вследствие ВТЭО развивается чаще, чем смерть вследствие рака
 - В 3 раза ниже выживаемость у пациентов с ВТЭО на фоне злокачественного новообразования, чем у пациентов без ВТЭО

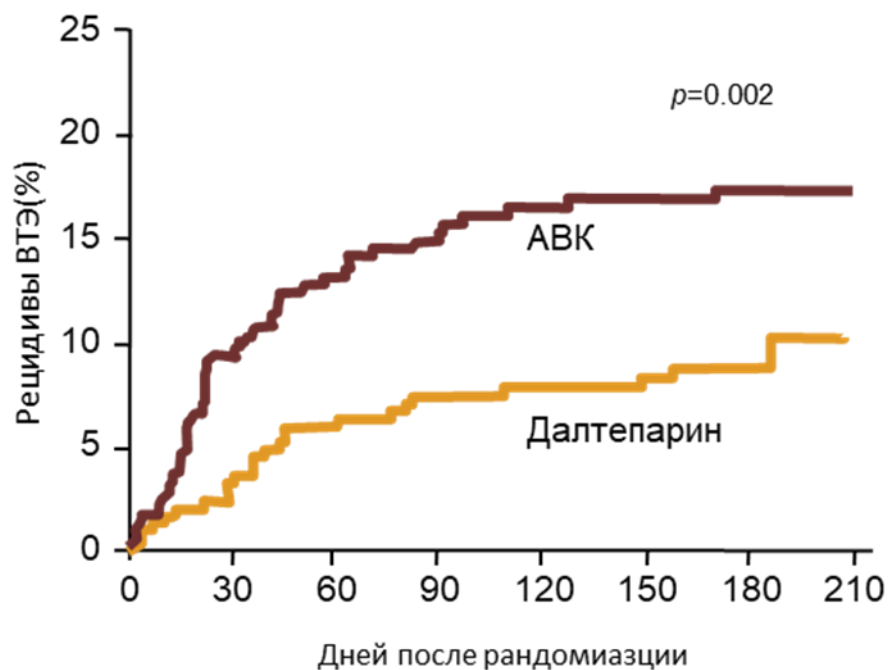


Опасности АКТ при рак-ассоциированном тромбозе



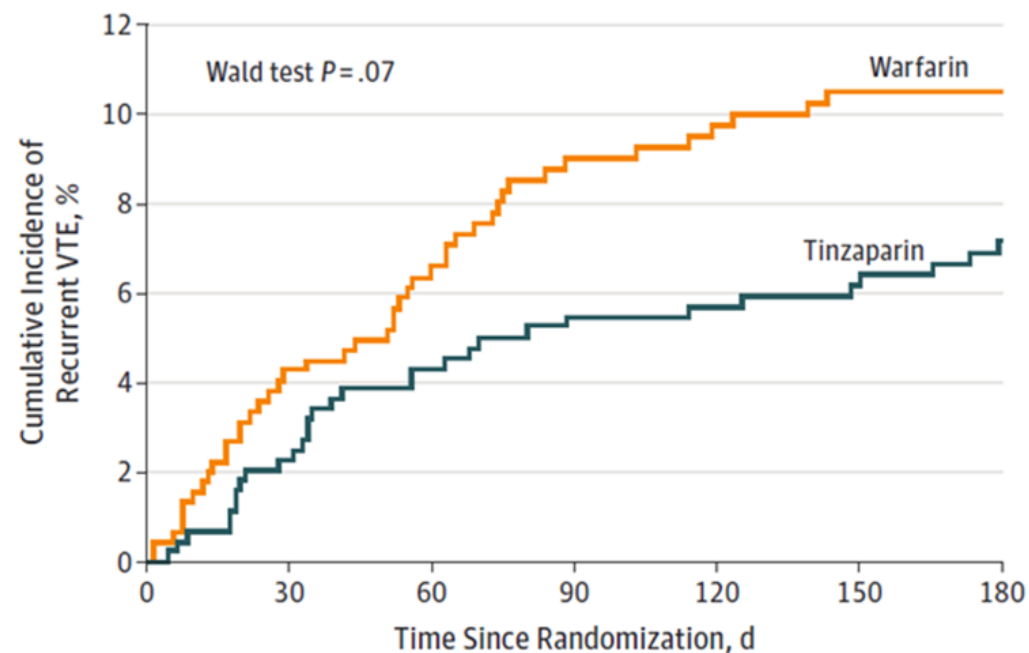
Исследования CLOT и CATCH: НМГ vs. АВК у онкопациентов с ВТЭО

CLOT¹



Большие кровотечения (6% vs. 4%) и
смертность (39% vs. 41% к 6 мес.)

CATCH²



Частота больших кровотечений 2.7% vs 2.4%
сопоставима

Рекомендации

АССР, 2016 ¹	Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis (UK), 2015 ²	Российские клинические рекомендации, 2015 ³
Первые 3 месяца предпочтение НМГ перед варфарином, дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном или эдоксабаном (2C)	Первые 6 месяцев – НМГ (1A); Альтернатива – варфарин или другие антикоагулянты (1A)	Первые 3-6 месяцев НМГ, с дальнейшим продлением на неопределенно долгий срок или до излечения онкологического заболевания (1B)

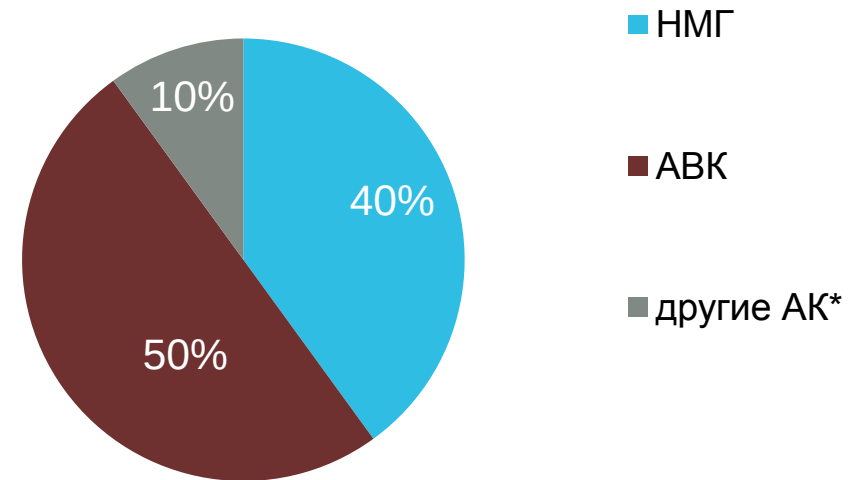
1. CHEST 2016; 149(2):315-352
2. Henry G. Watson. British Journal of Haematology. 2015. Volume 70, Issue 5, pages 640–648.. DOI: 10.1111/bjh.13556
3. ФЛЕБОЛОГИЯ, 4, 2015, выпуск 2

Реальная практика

Ретроспективный анализ страховых заявок (США)

- Несмотря на клинические рекомендации применять НМГ для терапии рак-ассоциированного тромбоза, часть пациентов получают АВК
- Кроме того, меньшее количество пациентов оставалось на терапии инъекционными антикоагулянтами в сравнении с теми, кто начинал терапию пероральными антикоагулянтами (результаты 6 месяцев наблюдения)

Использование антикоагулянтов у пациентов с ВТЭО и активным раком (2009–2014) (N=52,911)

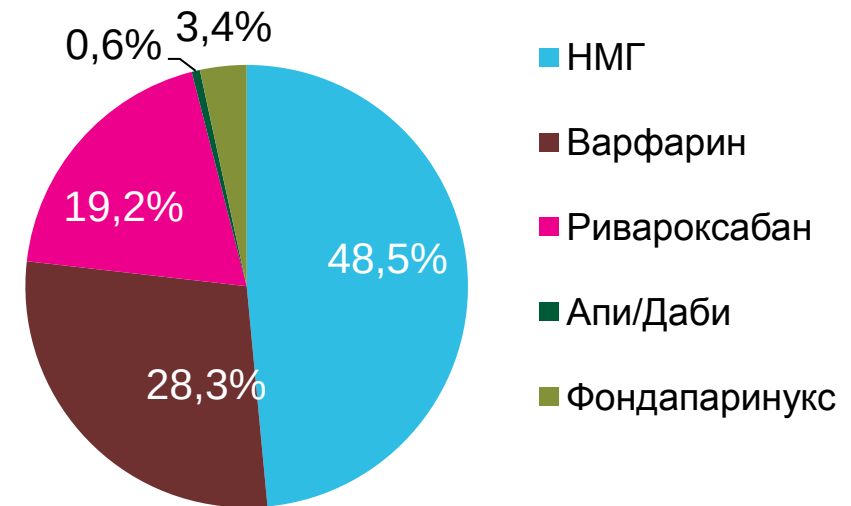


Реальная практика

Ретроспективный анализ страховых заявок (США)

- При анализе данных за период 1 августа 2013 г. - 31 июля 2014 г., все больше пациентов со злокачественными новообразованиями получают терапию НОАК

Использование антикоагулянтов у пациентов с ВТЭО и активным раком (2013–2014)

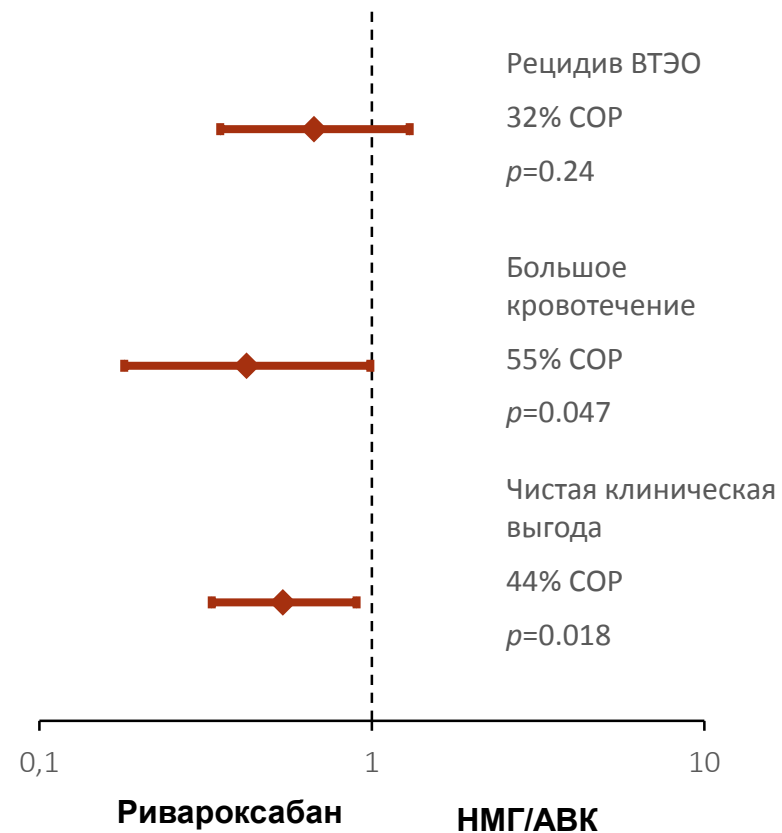
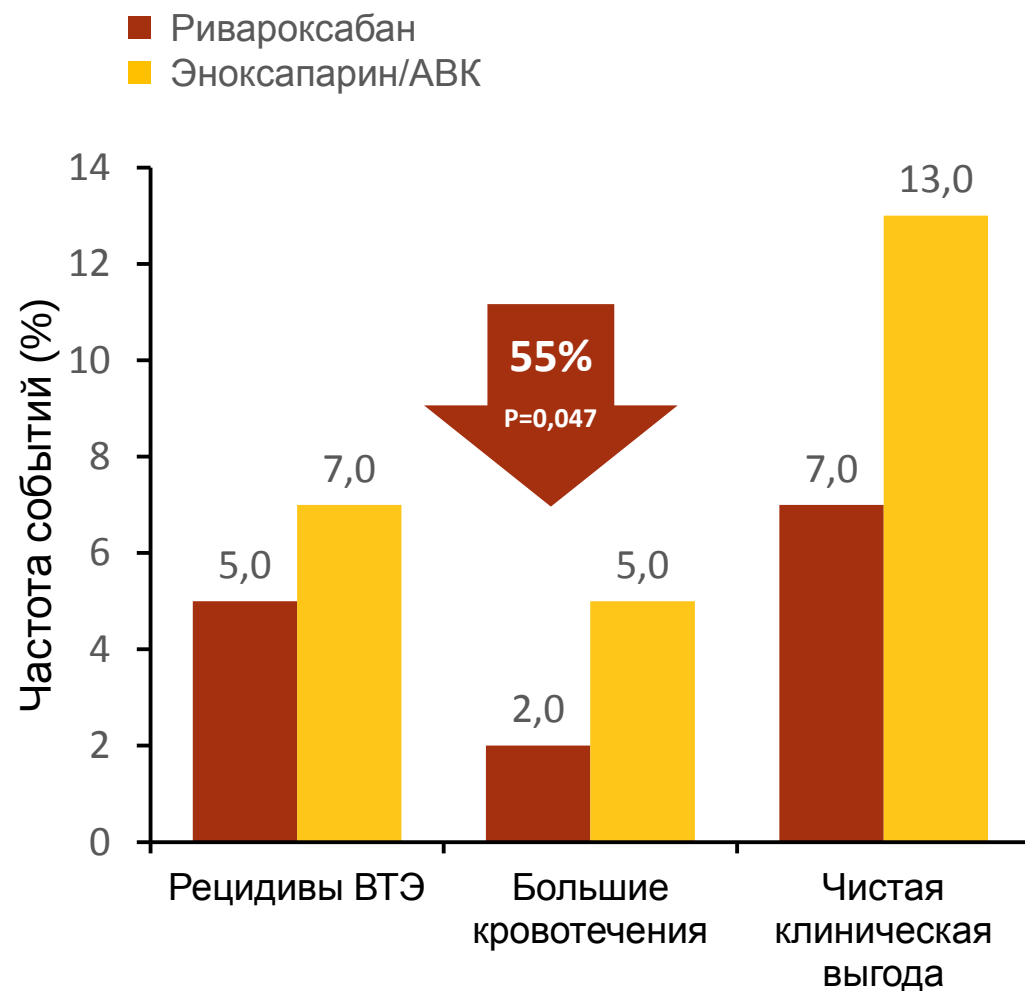


Исследования НОАК у пациентов с рак-ассоциированным тромбозом

	CLOT¹ (дальтепарин)	EINSTEIN² (ривароксабан)	AMPLIFY³ (апиксабан*)	Hokusai-VTE⁴ (эдоксабан)	RE-COVER I + II⁵ (дабигатран*)
Всего	676	655	169	208	335
Активный рак при включении	676	462	169	208	221
Активный рак, выявленный в исследовании	N/A	193	25 (не включены в субанализ)	-	114
Препарат сравнения	НМГ + АВК в течение 6 месяцев	НМГ + АВК в течение 12 месяцев	НМГ + АВК в течение 6 месяцев	НМГ + АВК в течение 12 месяцев	НМГ + АВК в течение 6 месяцев

*Эффективность и безопасность лечения и вторичной профилактики ВТЭО у пациентов с активным раком не была установлена

Результаты лечения



Популяция ИТТ n=655; популяция оценки безопасности N=8246; пациенты с активным раком, n=651; §
Prins MH et al, Lancet Haematol 2014;1:e37–e46

НОАК против НМГ в лечении ВТЭО у больных со ЗНО

Метатанализ 10 РКИ с включением 3242 пациентов с ЗНО. Прямое сравнение НМГ-АВК, НОАК-АВК, не прямое сравнение НОАК-НМГ

Группы сравнения	Рецидив ВТЭО	Большие геморрагические осложнения
НМГ против АВК	ОР=0,60 95%CI: 0.45-0.79, p<0.001	ОР=1,08 95%CI: 0.70-1.66, p=0.74
НОАК против АВК	ОР=0,65 95%CI: 0.38-1.09, p=0.10	ОР=0,72 95%CI: 0.39-1.37, p=0.32
НОАК против НМГ	ОР=1,08 95%CI:0.59-1.95, p=0.81	ОР=0,67 95%CI: 0.31-1.46, p=0.31

Достоверное
преимущество

Недостоверное
преимущество

Сравнимая
эффективность

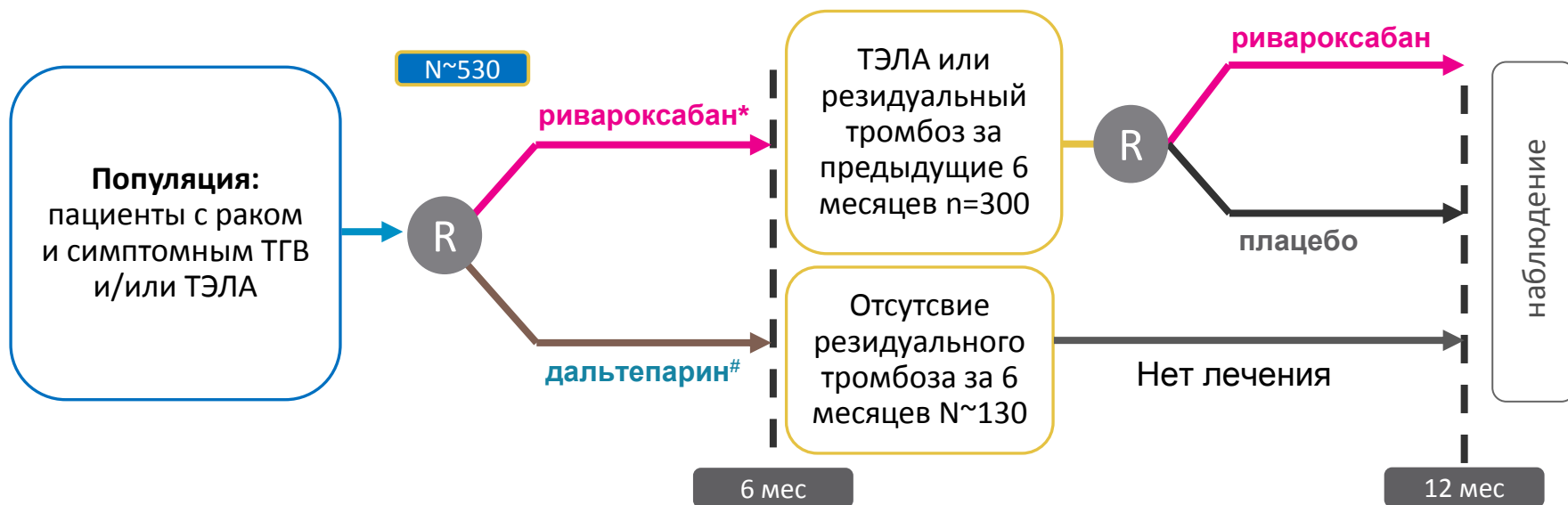
Ривароксабан при ЗНО

Иssl.	n	Тип	Длительность	Рецидивы ВТЭ	Большие кровотечения	Смертность
XALIA ^{1,2}	Ривароксабан: 146	Проспективное, наблюдательное	6 мес.	3,5%	1,4%	4,8%
RIETE ³	Смешанная антикоаг. терапия					
	Молочная железа: 938	Проспективный регистр	~4,5 мес.	5,6%/год (95% ДИ: 3,8–8,1)	4,1%/год (95% ДИ: 2,7–5,9)	31%/год (95% ДИ: 26–36)
	Простата: 629			6,9%/год (95% ДИ: 4,4–10)	13%/год (95% ДИ: 9,2–17)	33%/год (95% ДИ: 27–40)
MSK ⁴	Ривароксабан: 200	Проспективное когорт. исслeд.	6 мес.	4,4% (95% ДИ: 1,4–7,4)	2,2% (95% ДИ: 0,0–4,2)	17,6% (95% ДИ: 11,3–23,0)
Mayo ⁵	Ривароксабан: 118	Проспективный регистр	≥3 мес.	3,3%	2,5%	31%
Mayo ⁶	Ривароксабан: 135 НМГ: 121	Проспективный регистр	~6,5 мес.	Ривароксабан: 2,8% НМГ: 1,7% (p=0,45)	Ривароксабан: 2,2% НМГ: 5,8% (p=0,20)	Ривароксабан: 30% НМГ: 41% (p=0,047)
US DoD ⁷	Ривароксабан: 1728	Ретроспективная база данных	–	–	2,61%/год (95% ДИ: 1,80–3,78)	–

1. Turpie AGG et al, ASH 2016: abstract 1438; 2. Ageno W et al, Lancet Haematol 2016;3:e12–21; 3. Mahé I et al, Am J Med 2016:doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.017; 4. Mantha S et al, J Thromb Thrombolysis 2016:doi:10.1007/s11239-016-1429-1; 5. Bott-Kitslaar DM et al, Am J Med 2016;129:615–619; 6. McBane RD et al, presented at ACC 2016; 7. Khorana AA et al, ASH 2016: Abstract 1447

Дизайн исследования SELECT-D

Задачи: Оценить эффективность и безопасность ривароксабана в сравнении с дельтапарином для лечения ВТЭО у пациентов с раком, не получающих химиотерапию



Дизайн: проспективное, рандомизированное, открытое, многоцентровое пилотное исследование III фазы

Показание: лечение ВТЭО у пациентов с раком

*15 мг двукратно в течение 21 дня с последующим переходом на 20 мг однократно;
#200 МЕ/кг однократно первые 30 дней терапии с переходом на 150 МЕ/кг однократно

<http://www2.warwick.ac.uk/fac/med/research/hscience/ctu/trials/cancer/select-d/>; EudraCT number: 2012-005589-37

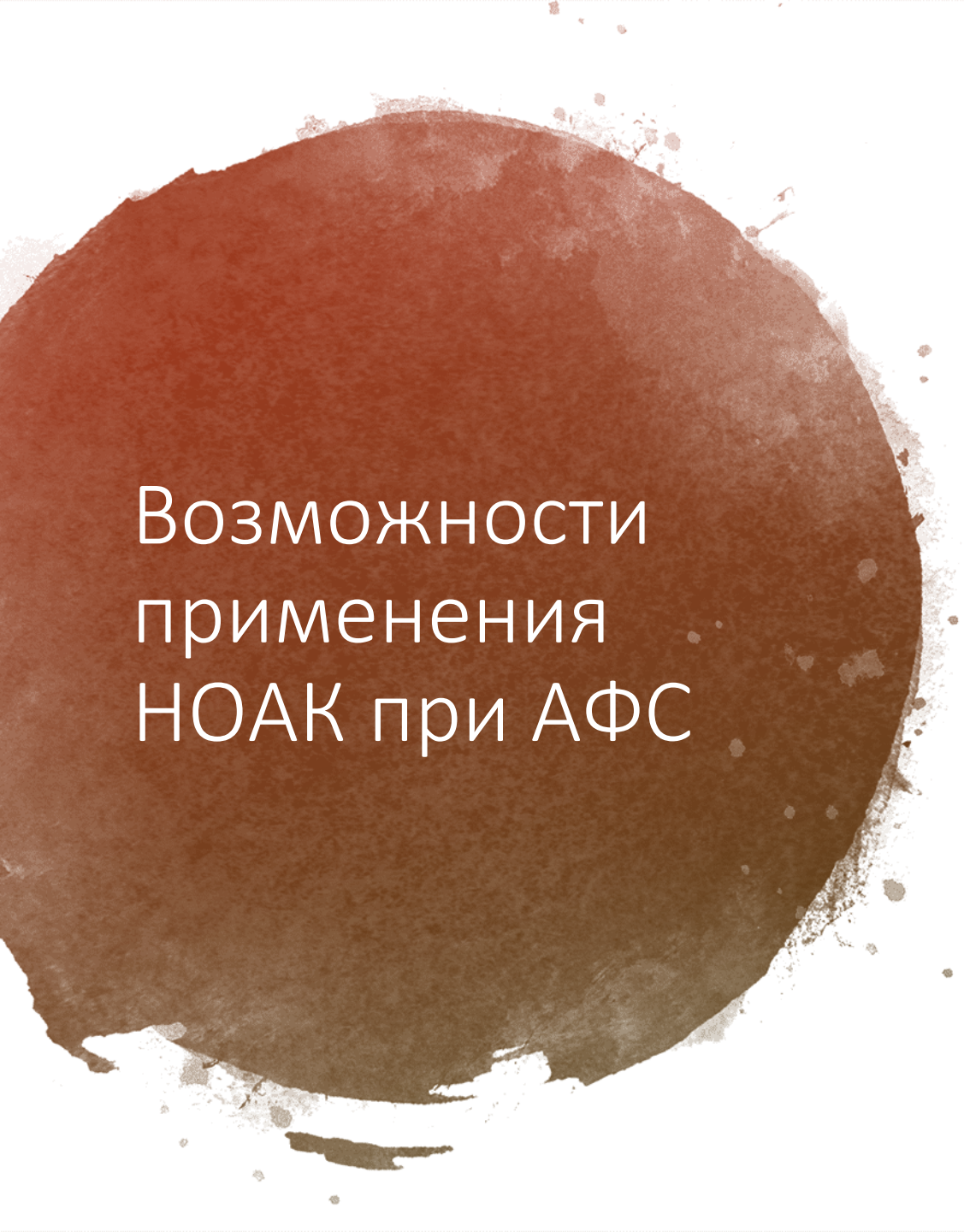


Наследственная тромбофилия

- Дефицит АТ, PS, PC, мутации FII, FV
- Обнаруживаются у 1-20% пациентов с ВТЭО
- Повышают риск развития первичного эпизода ВТЭО в 5-80 раз
- **Не повышают** риск развития повторного эпизода ВТЭО на фоне терапии ОАК
- **Не повышают** риск развития повторного эпизода ВТЭО после отмены АКТ

Использование Ривароксабана при верифицированной тромбофилии

- EINSTEIN DVT+PE (Prins 2013):
 - 245 пациентов на Ривароксабана против 237 пациентов на НМГ/АВК
 - Ривароксабан не менее эффективен и более безопасен (субанализ не проводился)
- XALIA (Ageno 2015)
 - 157 пациентов на Ривароксабана против 112 на стандартной терапии
 - Ривароксабан имеет тенденцию быть более эффективным и безопасным (субанализ не проводился)
- Отдельные клинические случаи (Варданян А.В. 2013)
 - Высокая эффективность и безопасность Ривароксабана у пациентов с рецидивирующими ВТЭО на фоне Лейденовской мутации



Возможности применения НОАК при АФС

Исследование RAPS (Cohen 2015):

- Пациенты с АФС (СКВ+/-), наличием рецидивирующих ВТЭО, получающие АВК с целевым МНО-2,5
- Случайно сформирована группа, которую перевели на ривароксабан
- Сравнивали степень угнетения генерации тромбина в ТГТ
- Первые результаты демонстрируют хорошие возможности ривароксабана в угнетении генерации тромбина

Исследование TRAPS (NCT02157272, в работе)

- Клинические результаты применения ривароксабана против АВК у пациентов с АФС и одновременным наличием трех лабораторных критериев

Отдельные клинические наблюдения (Kunk 2015, Betancur 2016):

- Пациенты с верифицированным АФС переведены с АВК на ривароксабан по разным причинам (сложность контроля МНО, кровотечение, рецидив тромбоза), наблюдались до 36 месяцев без тромботических и геморрагических событий.

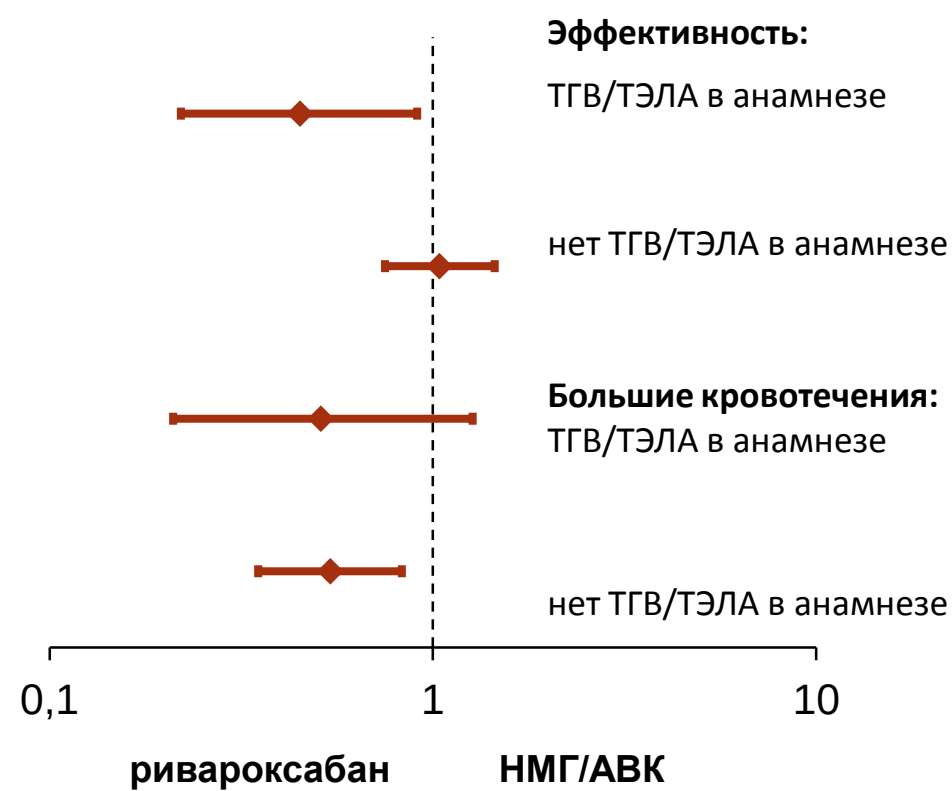
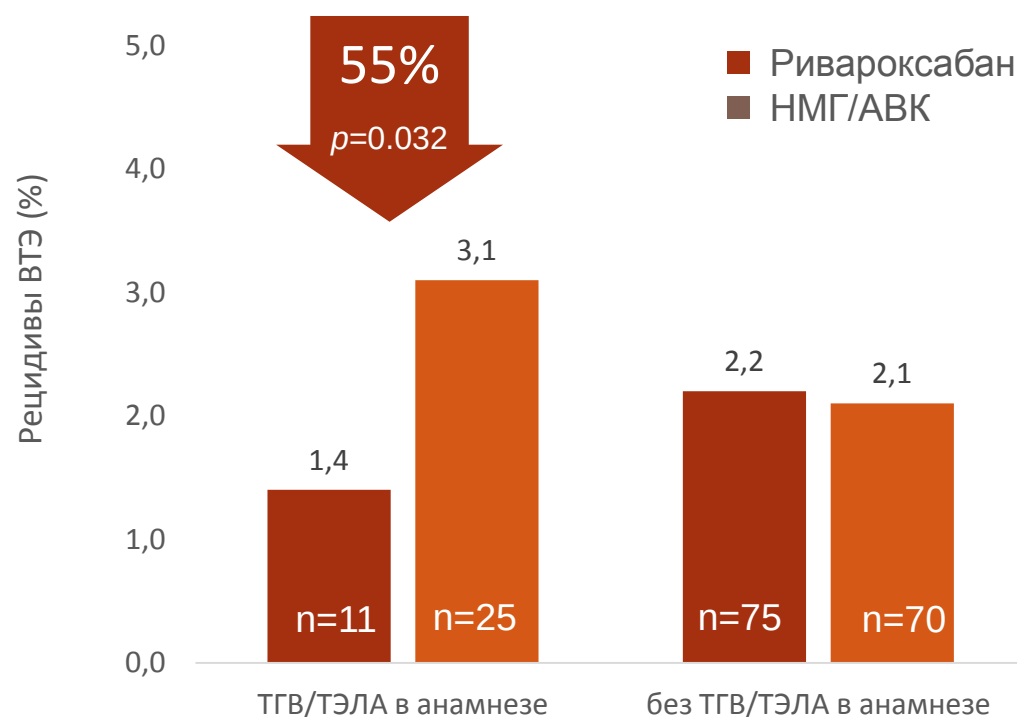
Индивидуальные особенности

- Особенности таргетного фактора свертывания (мутации?),
 - Особенности метаболизма препарата,
 - Другие, пока неизвестные аномалии.
-
- Рутинный лабораторный мониторинг при использовании НОАК не требуется, но в отдельных ситуациях может помочь!
 - АЧТВ, ТВ – меняются, но не коррелируют с концентрацией и активностью препарата,
 - ПВ с коммерческим тромбопластином Neoplastin («МНО») для ривароксабана,
 - Тромбиновое время в разведении («Гемаклот») для дабигатрана,
 - Экариновое время свертывания для дабигатрана
 - Стандартизированная анти-Ха активность для оральных ингибиторов Ха фактора

Рецидив на ОАК, что делать?

- Перевод на НМГ минимум на 1 месяц
- Рецидив ВТЭО – условно пожизненная терапия
- Возврат на ОАК
 - АВК с достижением терапевтического диапазона и поддержанием TTR
 - НОАК другого механизма действия
 - НОАК прежнего механизма действия в повышенной дозировке (?)
 - НОАК прежнего механизма действия в индивидуально подобранной дозировке с лабораторным мониторингом (перспектива?)
- Регулярная оценка баланса риск/польза!

Эффективность ривароксабана при рецидивных ВТЭО



Факторы риска ПТБ

Фактор риска	Риск ПТБ
Ипсилатеральный рецидив ОВТ	1,6-9,57
Повышенный уровень маркеров воспаления	1,4-8,0
Проксимальная локализация ОВТ	1,5-6,3
Старший возраст	0,6-3,9
Ожирение	1,14-3,54
Исходное ХЗВ	1,5-3,2
Неадекватная АКТ	1,8-2,7
Резидуальная венозная обструкция	1,6-2,1

Ривароксабан и ПТБ

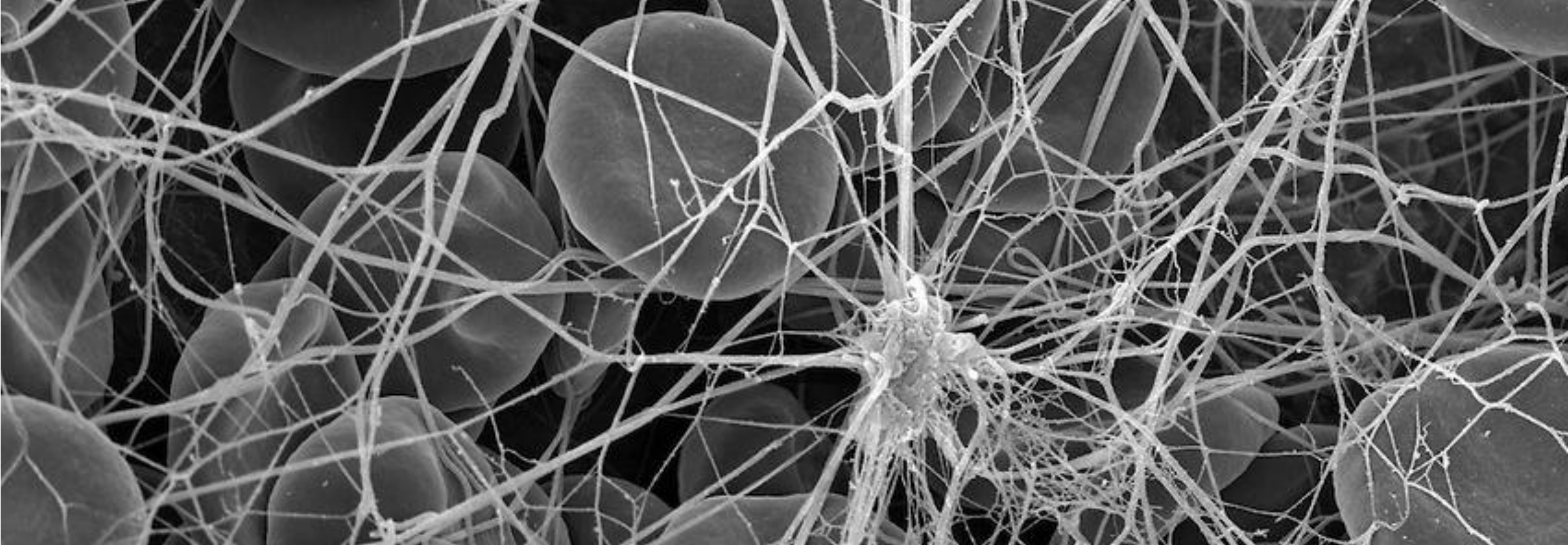
Автор	n	Дизайн	Follow-up	Критерий ПТС	Рива	АВК	p
Cheung YW, 2016	366	Запланированный post-hoc анализ исследования EINSTEIN	57 мес.	Villalta	28%	38%	0,18
Søgaard M, 2018	19,939	Анализ регистровых записей (код болезни)	3 года	оригинальный алгоритм	0,53 на 1000 человеко-лет	0,55 на 1000 человеко-лет	>0,05
Utne KK, 2018	309	Поперечное	24±6 мес.	Villalta	45%	59%	0,01
Jeraj L, 2017	100	Проспективное	23 мес.	Villalta	25%	49%	0,013

Thromb Haemost. 2016 Sep 27;116(4):733-8

Thromb Res. 2018 Jan 8;163:6-11

Am J Med. 2018 Feb 21. pii: S0002-9343(18)30118-9

Thromb Res. 2017 Sep;157:46-48



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!