



Трудный выбор: польза и риск продлённой
профилактики рецидивов венозных
тромбоэмболических осложнений

Профессор Баринов В.Е.

Фазы антикоагулянтной терапии (Рекомендации АССР 2012)

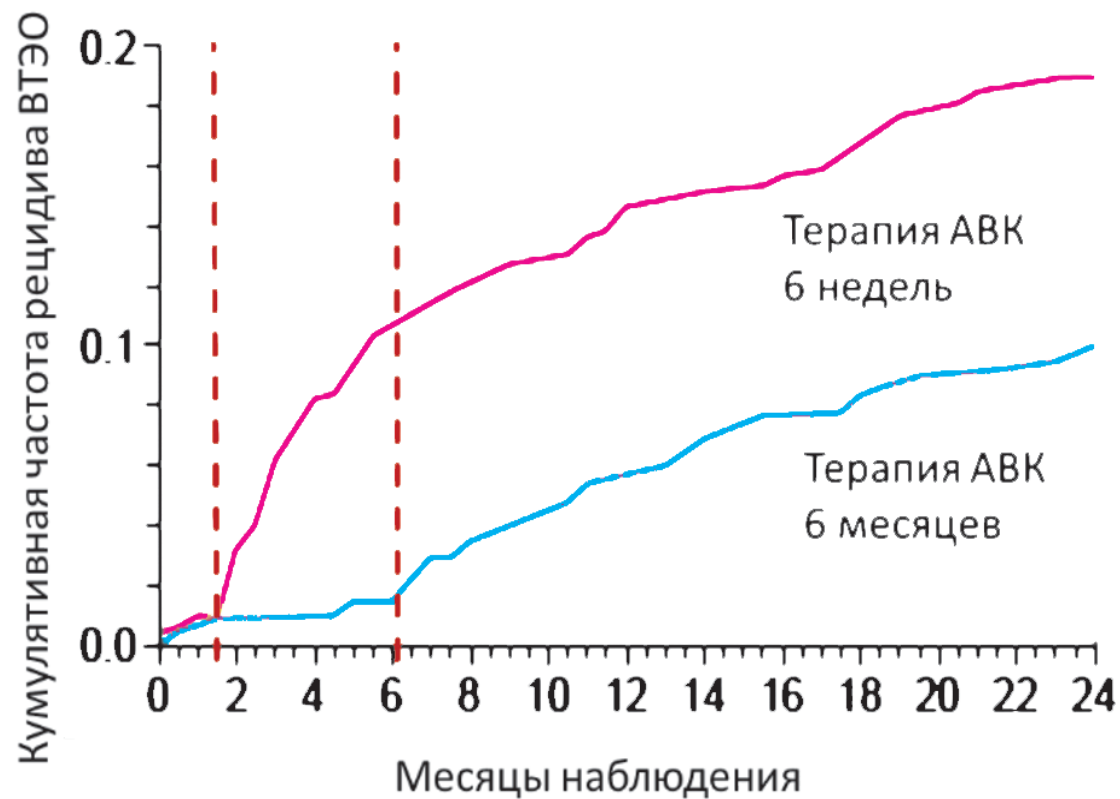
- Инициальная
- Длительная
- Продленная

7 дней

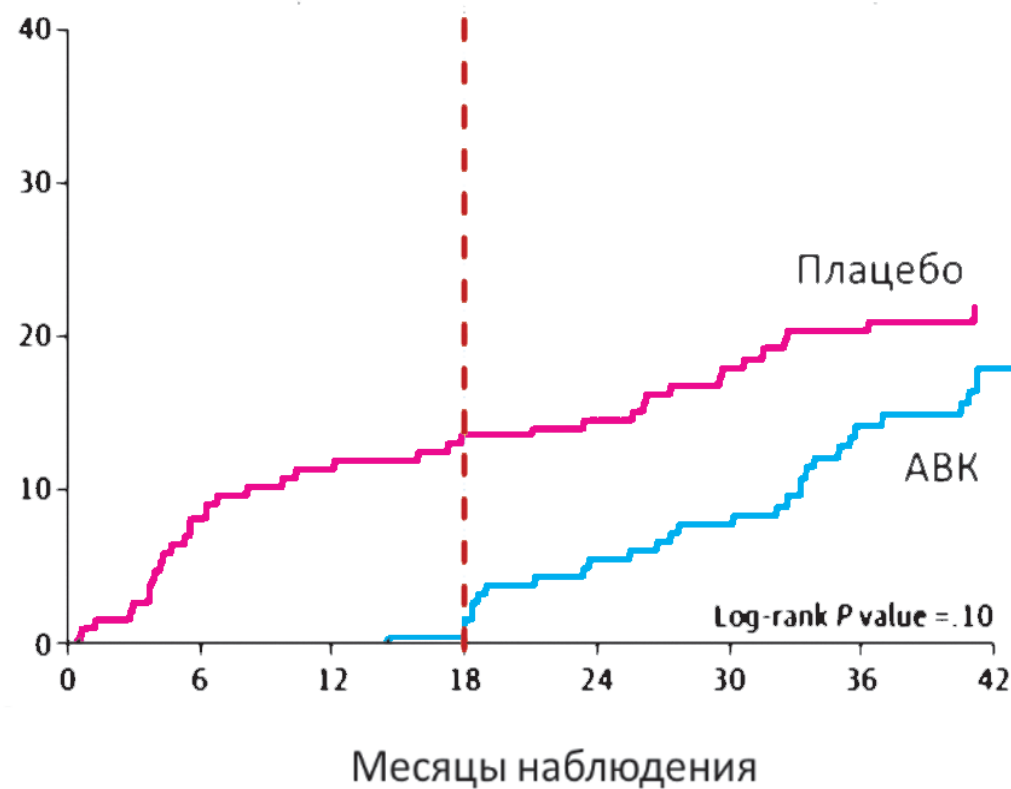
3 месяца

Неопределённо долго.....

Что случается после отмены антикоагулянтов?



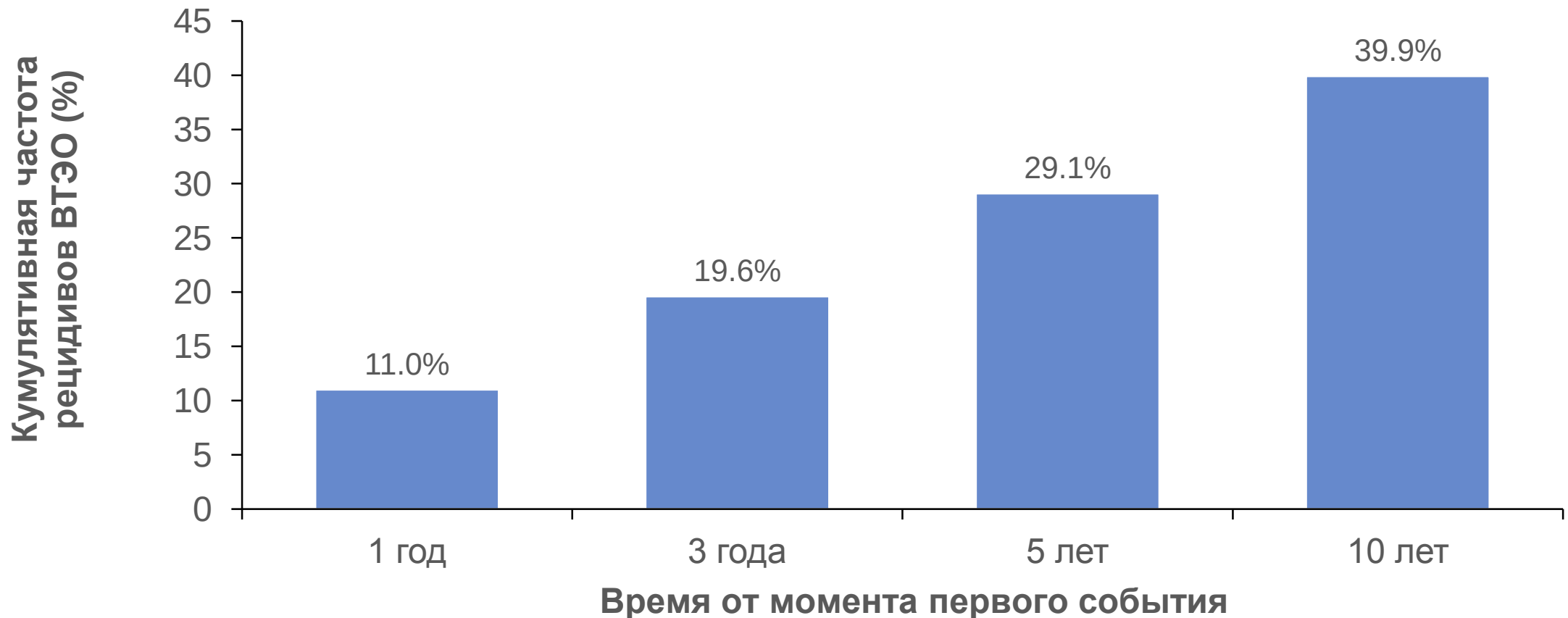
Schulman N Engl J Med. 1995



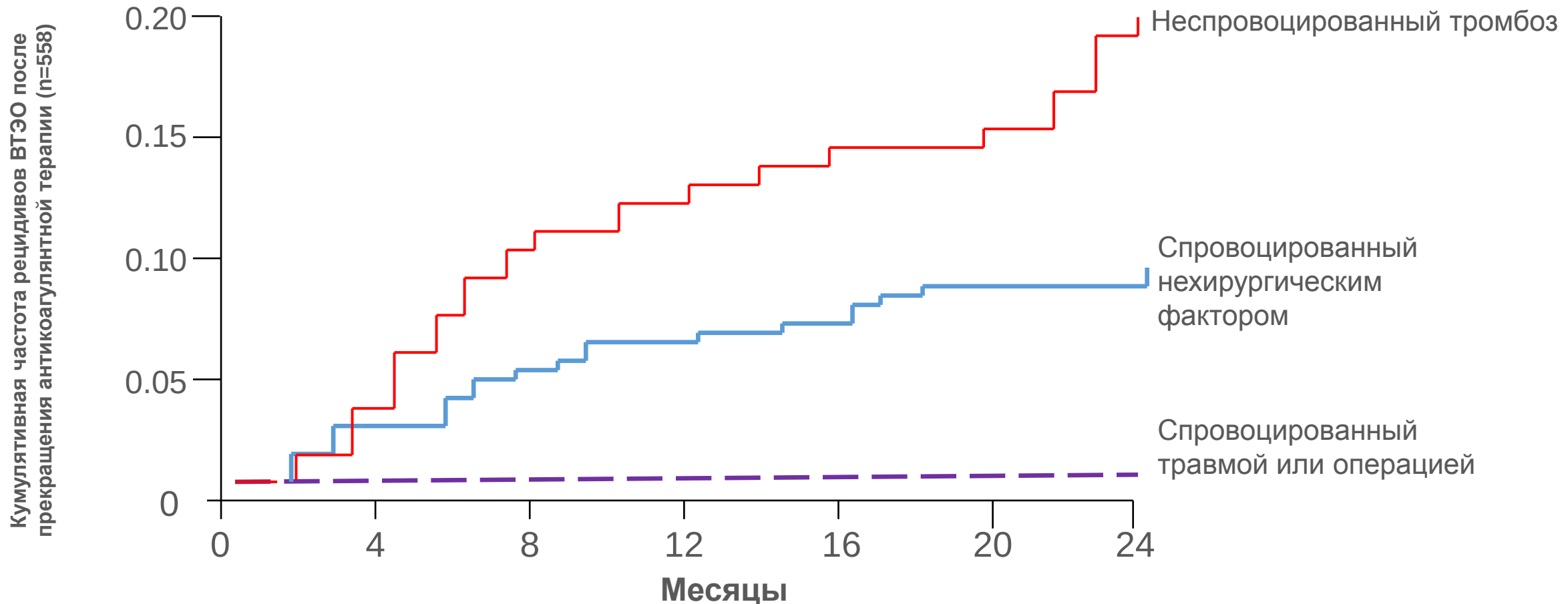
Couturaud et al. JAMA 2015

После прекращения терапии риск развития рецидива ВТЭО сохраняется

Через 3 года после прекращения антикоагулянтной терапии рецидив ВТЭО развивается у каждого 5-го пациента с неспровоцированным тромбозом



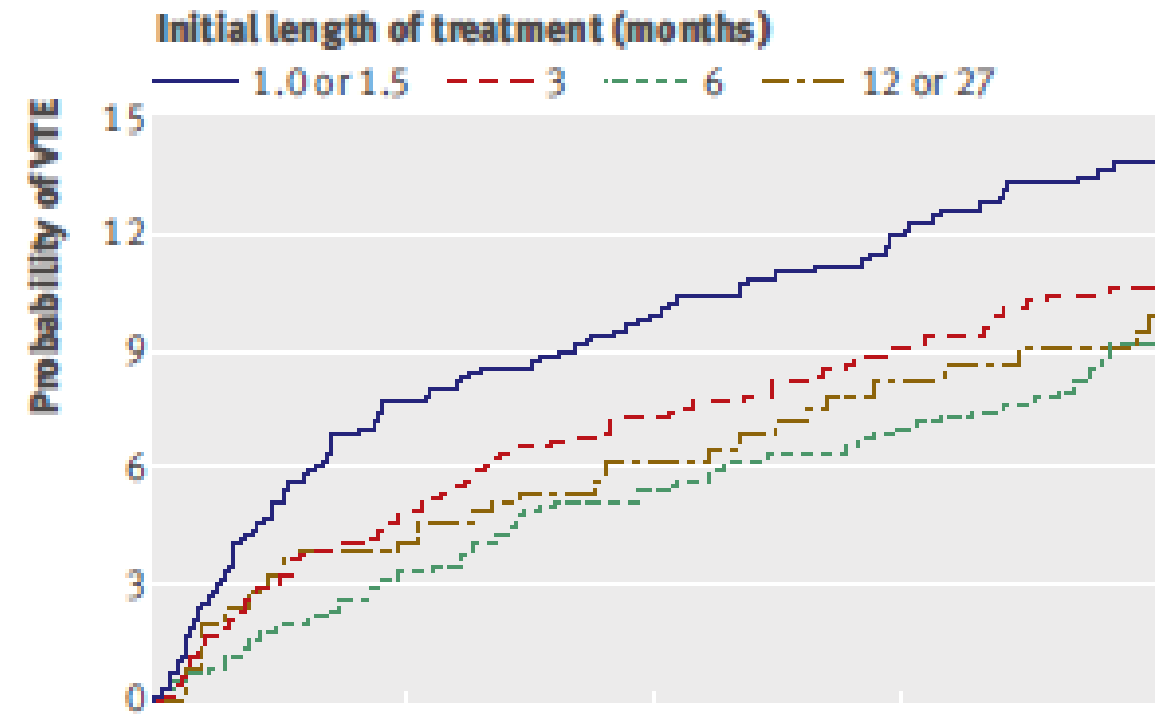
Риск рецидива после прекращения антикоагулянтной терапии неспровоцированного* тромбоза наиболее ВЫСОКИЙ



*Неспровоцированный = идиопатический тромбоз
Baglin T et al, Lancet 2003;362:523–526

3 месяца – минимальный срок антикоагулянтной терапии

- Мета-анализ 7 РКИ
- ≈ 3000 пациентов с первым эпизодом ВТЭО при условии отсутствия рака
- Терапия АВК различной длительности
- Наблюдение до 24-х месяцев после завершения терапии
- **Вероятность возникновения рецидива ВТЭО после отмены антикоагулянтов была сопоставима при разной длительности терапии, но только если она превышала 3 месяца**



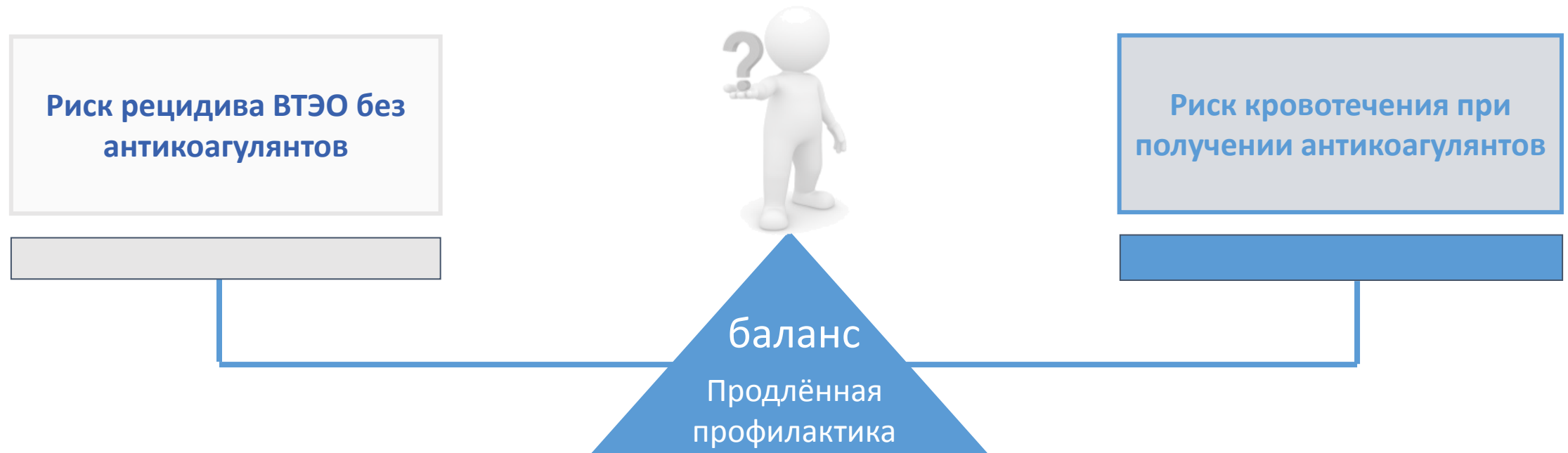
Boutitie F et al 2011

Чем опасна продленная антикоагулянтная терапия?

- Продленная терапия АВК снижает риск рецидива ВТЭО в 5 раз и увеличивает опасность возникновения больших кровотечений в 2,5 раза (Middeldorp 2014)
- Через 3 года риск больших кровотечений «догоняет» риск рецидива ВТЭО

Время с момента манифестации ВТЭО	Ежегодная Частота рецидива	Ежегодная частота больших кровотечений
2 недели	55%	12%
3 месяца	30%	
6 месяцев	18%	2,5%
2 года	8,5%	
5 лет	4,8%	
8 лет	3,8%	

При длительной профилактике рецидива ВТЭО важно соблюсти баланс между риском развития рецидива и кровотечения



**У каких пациентов может
возникнуть рецидив ВТЭО?**

Клиническая провокация первичного эпизода ВТЭО

A Iorio. Arch Intern Med 2010;170:1710-1716

Клинически спровоцированный эпизод ВТЭО

Обратимые факторы риска		Необратимые (условно) факторы риска:
Хирургические факторы риска: • Большое хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3-х месяцев 0,7%/год	Нехирургические факторы риска: • Беременность • Роды, послеродовый период • Прием эстроген-содержащих медикаментов • Травма с иммобилизаций • Длительное путешествие • Госпитализация в нехирургический стационар 4,2%/год	• Злокачественное новообразование • Парез/паралич нижних конечностей • Воспалительное заболевание толстой кишки 20%/год

Клинически неспровоцированный эпизод ВТЭО:

нет явных провоцирующих факторов, «на пустом месте»

7,4%/год

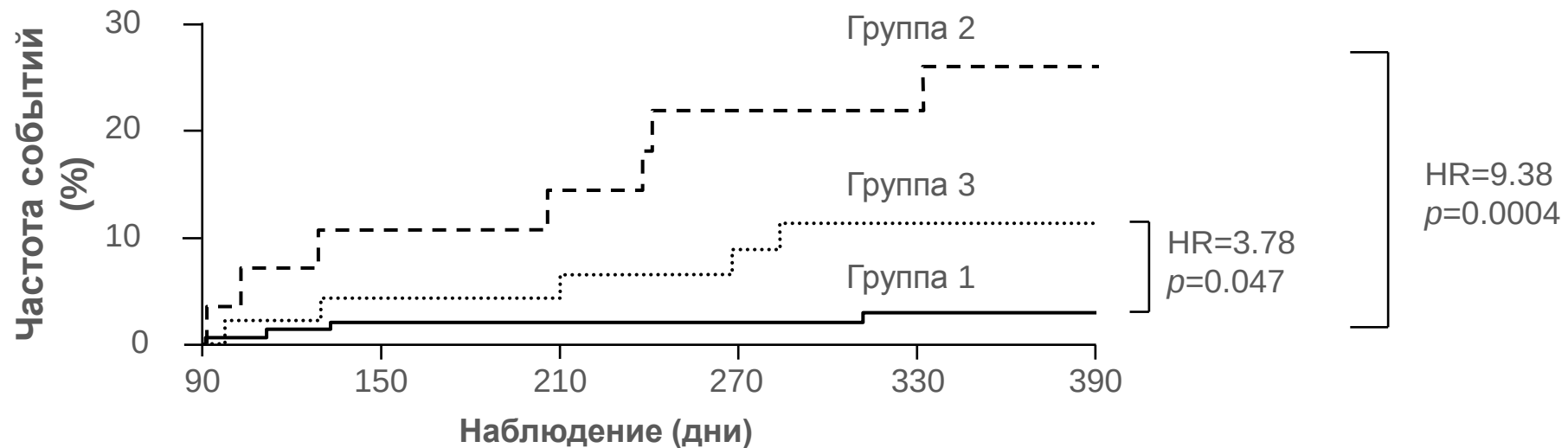
Факторы риска «позднего» рецидива ВТЭО

1. наличие клинической провокации первичного эпизода,
2. наличие ранее перенесённых эпизодов (первичный или рецидивирующий тромбоз),
3. локализация тромбоза (проксимальный или дистальный),
4. динамика изменения уровня Д-димера и его величина по завершению лечения,
5. наличие остаточной венозной обструкции,
6. продолжение приема эстроген-содержащих медикаментов,
7. мужской пол,
8. возраст,
9. ожирение,
10. антифосфолипидный синдром,
11. наследственная тромбофилия,
12. параметры теста генерации тромбина,
13. имплантированный кава-фильтр

Измерение уровня D-димера может помочь в определении пациентов с высоким риском рецидива ВТЭО

- PROLONG II - проспективное исследование, которое показало, что повышение уровня D-димера ассоциируется с увеличением риска рецидива ВТЭО после неспровоцированного тромбоза¹

Кумулятивная частота рецидивов ВТЭО в соответствии с показателем D-димера (с 3 по 13 месяцы)

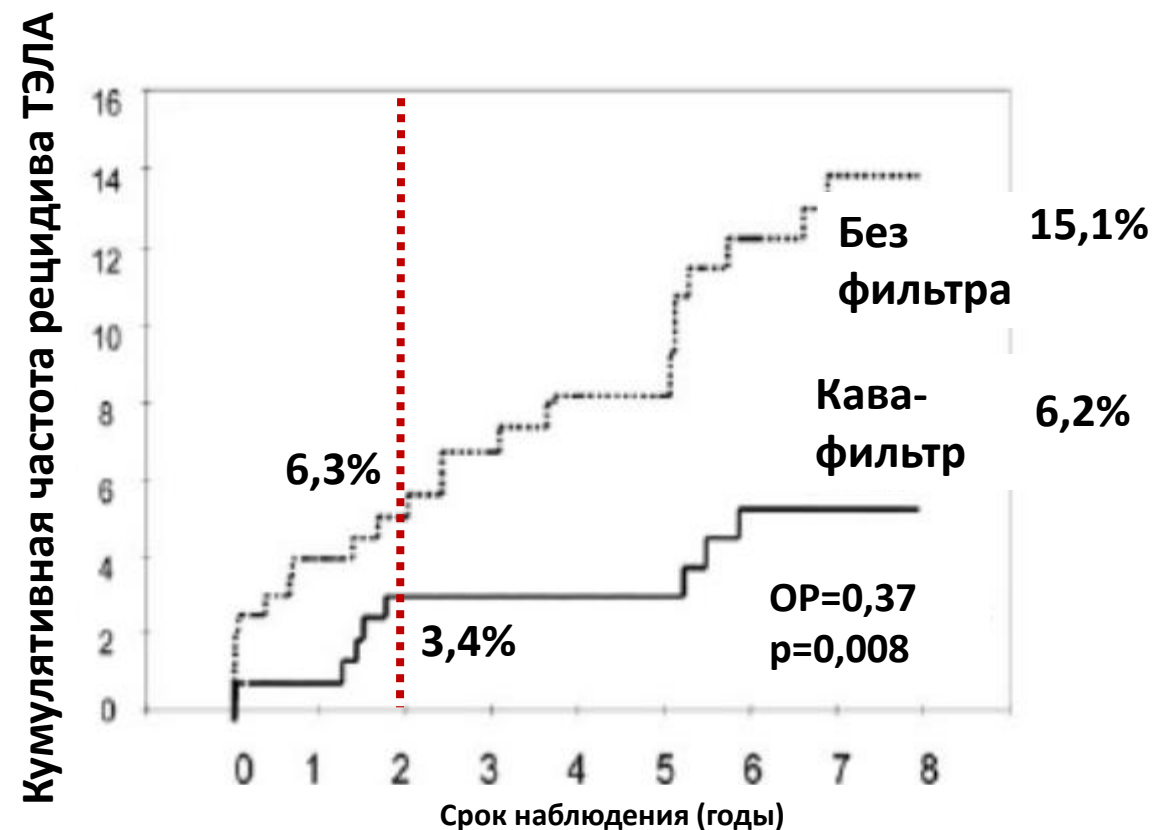
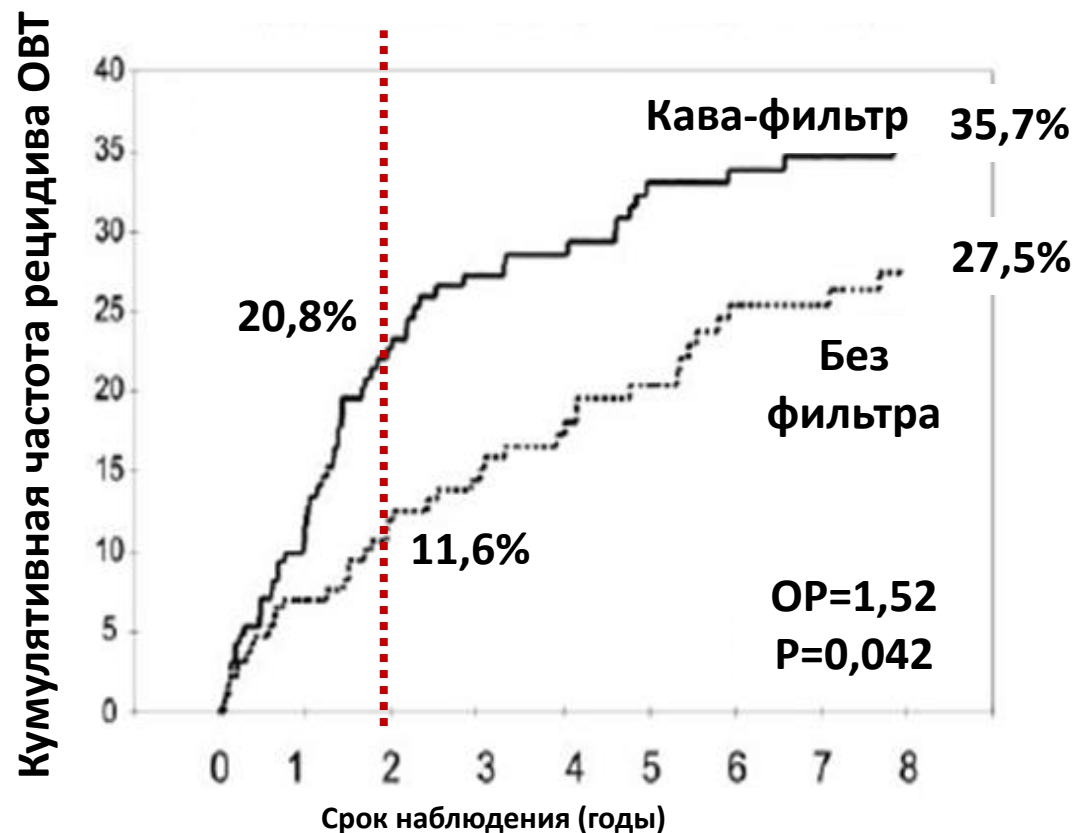


Группа 1: D-димер в норме на 90 день и в дальнейшем

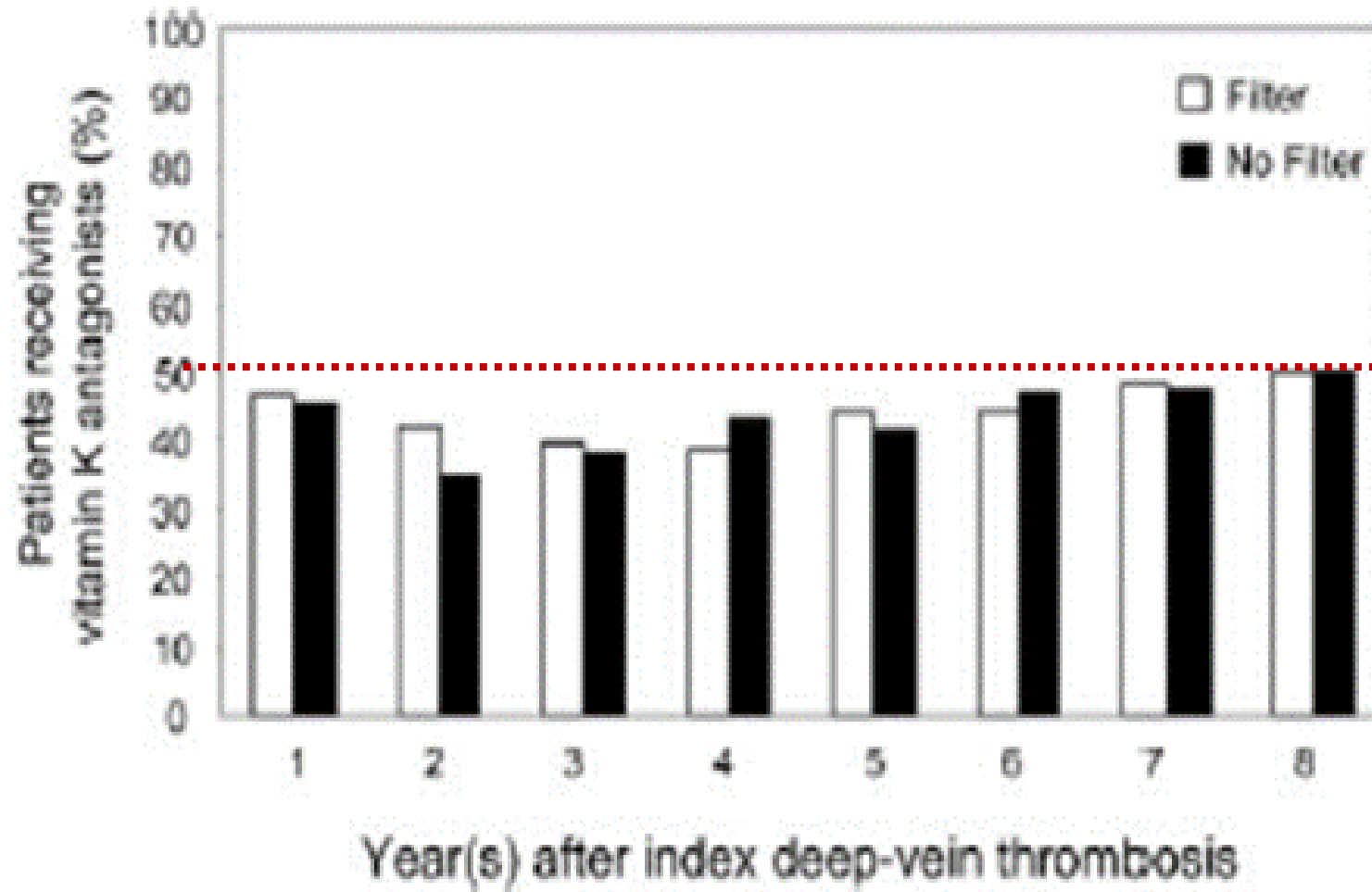
Группа 2: D-димер был повышен на 90 день и в дальнейшем менялся (минимум 2 раза)

Группа 3: D-димер был повышен на 90 день и в дальнейшем оставался высоким

Постоянный кава-фильтр и риск рецидива ВТЭО



Нужны ли антикоагулянты при кава- филтре?



Терапия ВТЭО при наличии кава-фильтра

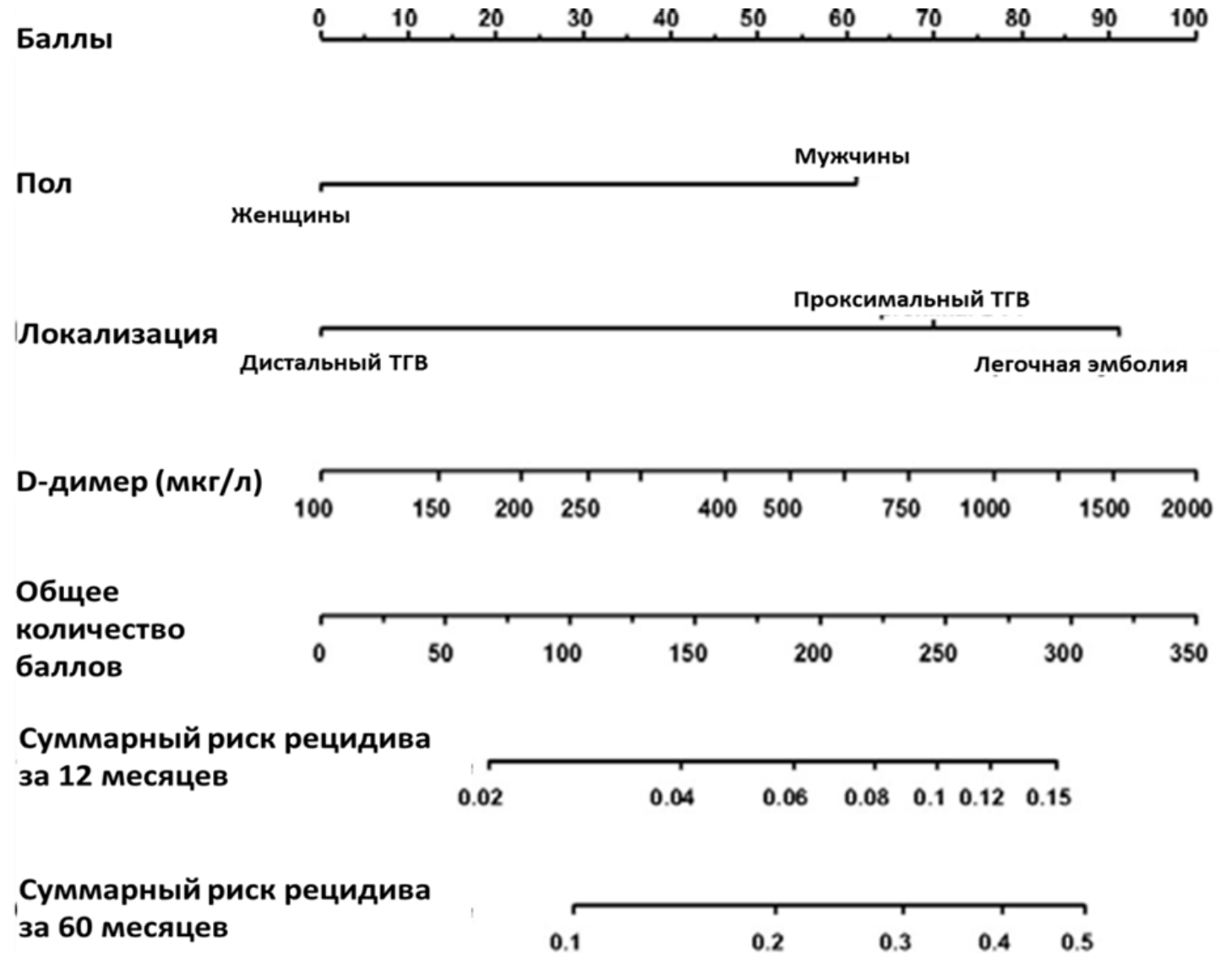
- «Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений» 2-й пересмотр (2015 г):
 - неопределенно долгая антикоагулянтная терапия
- Рекомендации АССР 9-й пересмотр (2012 г.):
 - наличие кава-фильтра не должно влиять на тактику и срок антикоагулянтной терапии
- Стойко Ю.М.:
 - «Мы лечим тромбоз, а не кава-фильтр!»

Шкалы для оценки риска рецидива ВТЭО

	Men and HER-DOO-2	Vienna prediction model	DASH
	Rodger 2008	Eichinger 2010	Tosetto 2012
Факторы риска	• Мужчины • Женщины (2 и более признака): • Гиперпигментация • Отек • Гиперемия • Высокий Д-димер • Ожирение • Возраст более 65 лет	• Возраст • Характер и локализация ВТЭО • Д-димер	• Д-димер • Возраст • Пол • Гормональная терапия

Vienna prediction model

- Каждый фактор риска обозначается баллами
- Определяется суммарное количество баллов
- Определяет индивидуальный риск рецидива ВТЭО за 12 и 60 месяцев
- Прошла ретроспективную валидацию (Marcucci 2015):
 - С-критерий – 0,626



Vienna prediction model calculator

<http://www.meduniwien.ac.at/user/georg.heinze/zipfile/ViennaPredictionModel>

Vienna Prediction Model for Recurrent VTE

Version 1.0 ([Version 2.0 is available here](#))

Note: This version (1.0) will be disabled by 1 April 2013, and users will then be automatically redirected to Version 2.0. The two versions do not differ in functionality.

Sex

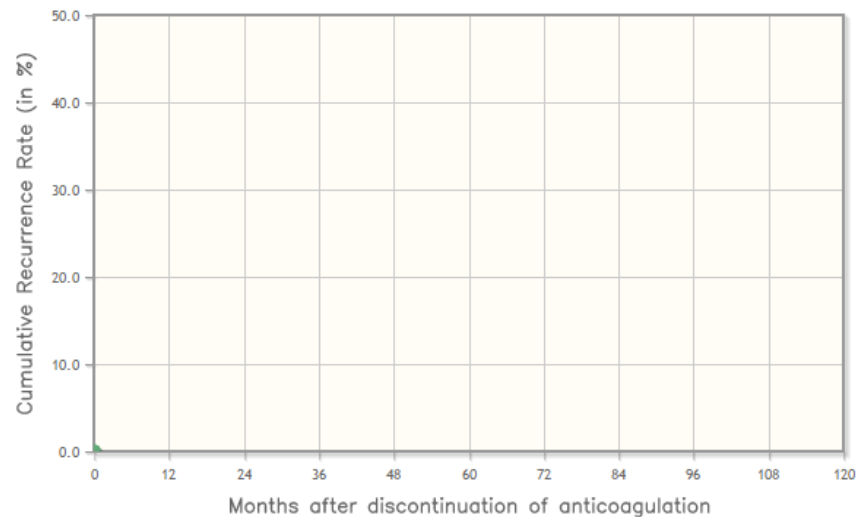
- ☒ male
☐ female

Location

- ☒ distal DVT
☐ proximal DVT
☐ pulmonary embolism

D-Dimer (ug/l)

Submit



Vienna Prediction Model for Recurrent VTE

Version 1.0 ([Version 2.0 is available here](#))

Note: This version (1.0) will be disabled by 1 April 2013, and users will then be automatically redirected to Version 2.0. The two versions do not differ in functionality.

Sex

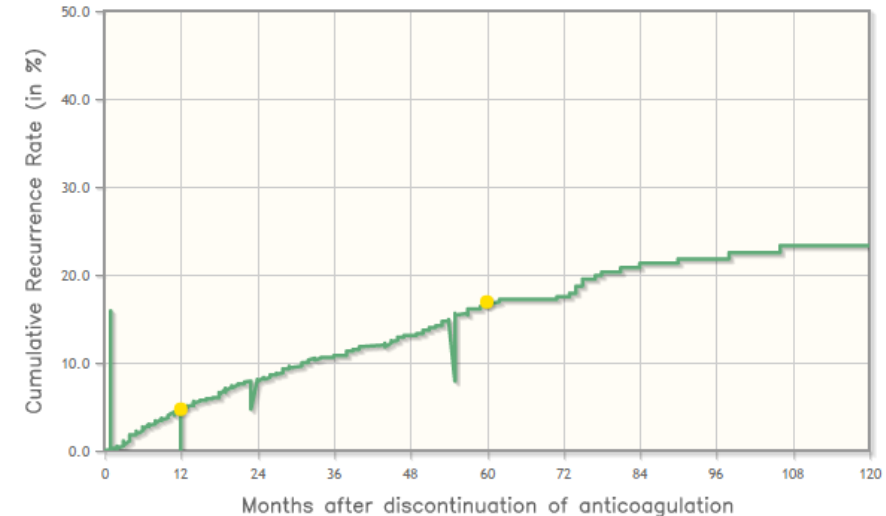
- ☒ male
☐ female

Location

- ☐ distal DVT
☒ proximal DVT
☐ pulmonary embolism

D-Dimer (ug/l)

Submit



DASH score

(D-dimer)	Повышенный уровень Д-димера после прекращения терапии	+2
(Age)	Возраст менее 50 лет	+1
(Sex)	Мужской пол	+1
(Hormone)	Прием гормональных препаратов при появлении ВТЭО	-2

Ежегодная частота рецидива ВТЭО		
1 и менее	2	3 и более
3,1%	6,4%	12,3%

Риск рецидива ВТЭО (Nicolaidis 2016)

Высокий (≥ 1 факторы риска):

- Неспровоцированный 2-й или более эпизод ВТЭО
- Подвздошно-бедренный ОВТ
- Остаточная венозная обструкция более 40%
- Активный рак
- «Опасная» тромбофилия
- Повышенный уровень Д-димера через 1-3 месяца после окончания терапии
- Жизнеугрожающая ТЭЛА
- Воспалительное заболевание толстой кишки

**$\geq 20\%$ рецидивов
за 2 года**

Умеренный (1 фактор риска)

- Неспровоцированный изолированный тромбоз вен голени
- Мужской пол
- Ожирение

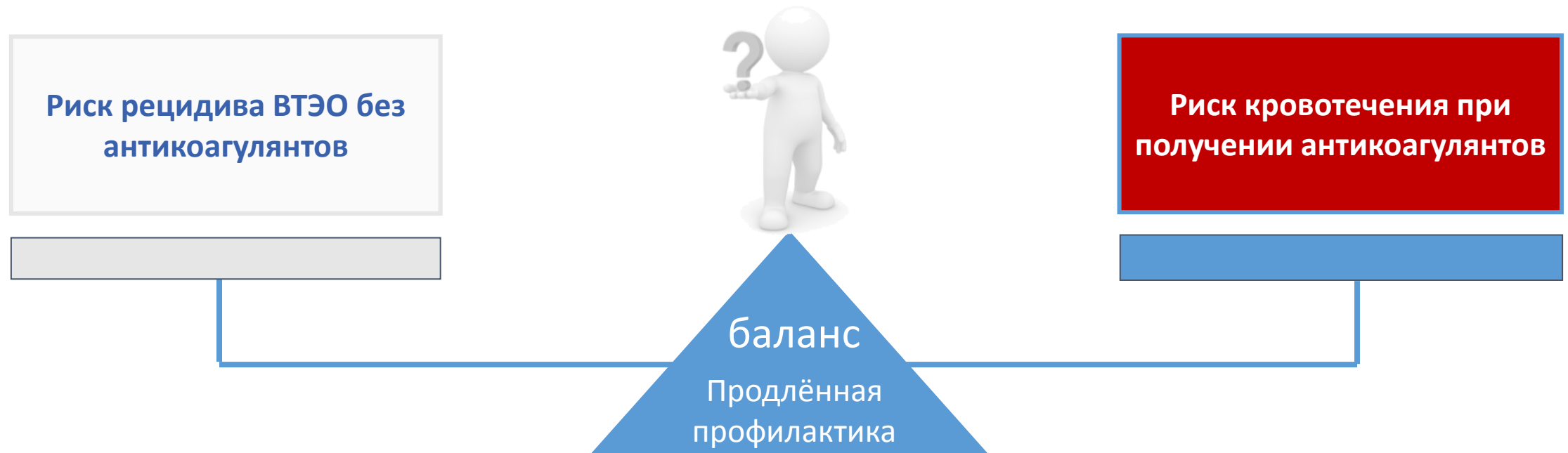
**5-20% рецидивов
за 2 года**

Низкий (1 обратимый фактор риска)

- Клинически спровоцированный тромбоз (операция, травма, иммобилизация, постельный режим, беременность, эстрогены)

**$< 5\%$ рецидивов за 2
года**

При длительной профилактике рецидива ВТЭО важно соблюсти баланс между риском развития рецидива и кровотечения



При длительной профилактике рецидива ВТЭО важно соблюсти баланс между риском развития рецидива и кровотечения

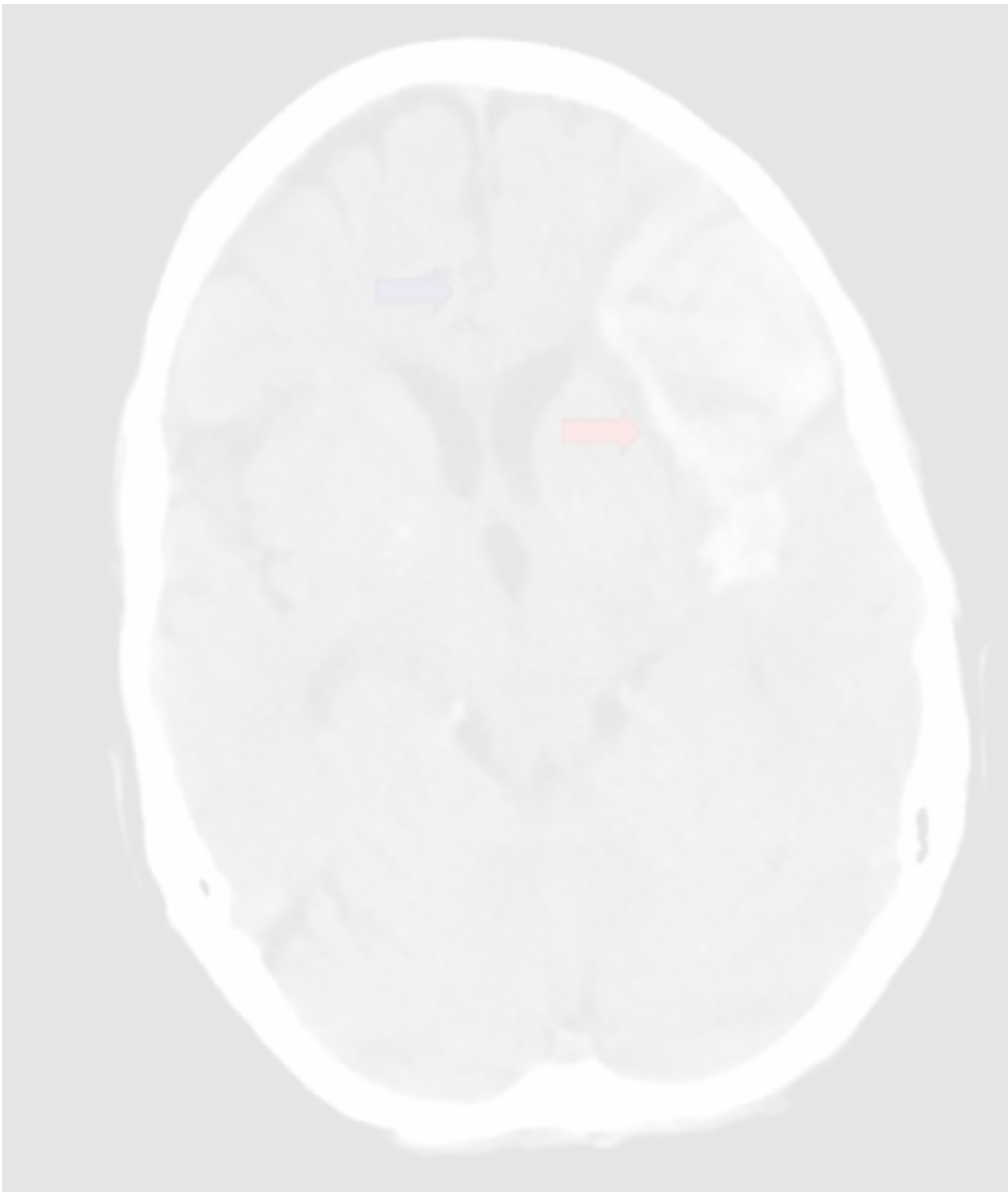


Частота возникновения больших кровотечений на фоне терапии АВК

- Первые 3 месяца терапии – **3%, т.е. 12%/год**
 - Двойная антикоагуляция НМГ+АВК
 - Колебание МНО на фоне подбора дозы АВК
 - Недостаточное выявление факторов риска
- Дальнейшее лечение – **2,7%/год**

Linkins 2003





ВЧК на фоне АВК

- Риск возникновения ВЧК на фоне АВК у лиц старше 50 лет **увеличен в 8-10 раз** по сравнению с общей популяцией
- Абсолютная частота:
 - **1,5%/год** – первые 3 месяца
 - **0,7%/год** – последующее лечение
 - **1-1,5%/год** - у лиц старшего возраста
- ВЧК на фоне АВК характеризуется бо́льшей площадью, объемом и тяжестью неврологических нарушений

Wintzen 1984, Kase 1985, Staaf 1987, Franke 1990,
Linkins 2003

Летальность на фоне продленного применения АВК

- При использовании АВК в течение 3-х и более месяцев:
 - Летальность при всех больших кровотечениях – **9,1-11,1%**
 - Летальность при ВЧК – **до 45%**
- Мета-анализ 69 исследований по использованию длительной антикоагулянтной терапии (АВК, НМГ, НФГ ≥ 3 мес)
 - Большие кровотечения – **0,2%/год**
 - Летальность – **11,3%**
 - Летальные кровотечения – **0,023%/год**
 - Рецидив ВТЭО после завершения терапии – **0,3%/год**
 - Летальность – **3,6%**
 - Летальные рецидивы ВТЭО – **0,011%/год**

Punthakee 2002, Linkins 2003, Carrier 2010



Какие есть выходы?

1. Стратификация риска возникновения геморрагических осложнений и ограничение длительности терапии у пациентов с высоким риском кровотечений
2. Индивидуальный подбор средств с разной антитромботической активностью и различным профилем безопасности



Оптимальная длительность терапии по РКР 2015

Таблица 5. Длительность лечения антикоагулянтами после эпизода ТГВ/ТЭЛА

Клинические обстоятельства	Длительность использования антикоагулянтов
Первый эпизод, сопряженный с обратимым фактором риска (травма, операция, острое нехирургическое заболевание)	ТГВ: 3 мес при дистальной локализации тромбоза (голень); при обширном проксимальном тромбозе желательно продлить до 6 мес. ТЭЛА: не менее 3 мес
Впервые возникший неспровоцированный эпизод	Не менее 3 мес; продление на неопределенно долгий срок при проксимальном ТГВ и/или ТЭЛА, низком риске кровотечения и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции*
Рецидивирующий ТГВ/ТЭЛА	Неопределенно долго
Имплантация кава-фильтра	Неопределенно долго
Злокачественное новообразование	НМГ на 3–6 мес; в дальнейшем продление использования антикоагулянтов на неопределенно долгий срок или по крайней мере до излечения онкологического заболевания

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015

Согласно Российским и международным рекомендациям, пациентам с неспровоцированными ВТЭО показана длительная антикоагулянтная терапия

		Уровень	
Флебология 2015 	Первый неспровоцированный эпизод ВТЭО: длительность терапии должна составлять не менее 3 мес	1B	
	При первом неспровоцированном эпизоде ТЭЛА/ТГВ проксимальной локализации возможно продление антикоагулянтной терапии на неопределенно долгий срок при низком риске кровотечения и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции	2B	
Рекомендация АССР		Уровень	
АССР 2016 	Неспровоцированный ТГВ и ТЭЛА	Длительная терапия при невысоком риске кровотечений	2B
		3 месяца при высоком риске кровотечений	1B
		Класс рекомендаций	Уровень доказательности
2014 ESC ТЭЛА 	Неспровоцированная ТЭЛА: минимум 3 месяца	I	A
	Первый эпизод неспровоцированной ТЭЛА: рассмотреть возможность длительной терапии более 3 месяцев	IIa	B
	Второй эпизод неспровоцированной ТЭЛА: неопределенно долго	I	B

ВТЭО - венозные тромбоэмболические осложнения, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

1. Kearon C et al, Chest 2016;149:315–352; 2. Konstantinides SV et al, Eur Heart J 2014;35:3033–3069

Оценка риска кровотечений для принятия решения о продлении приема антикоагулянтов при профилактике рецидивов ВТЭО

Оценка риска кровотечения (рекомендации АССР 2016)		
Низкий риск кровотечения	Средний риск кровотечения	Высокий риск кровотечения
Нет факторов риска	1 фактор риска	≥ 2 фактора риска

Индивидуальные факторы риска ^а		
Возраст >65 лет	Печеночная недостаточность	Плохой антикоагулянтный контроль ^в
Возраст >75 лет	Тромбоцитопения	Коморбидность
Кровотечения в анамнезе	Инсульт в анамнезе	Недавняя операция
Онкологическое заболевание	Диабет	Частые падения
Метастазы	Анемия	Злоупотребление алкоголем
Почечная недостаточность	Антиагрегантная терапия	Применение НПВС

^аКаждый из указанных факторов риска считается отдельно. Например, у пациента 78 лет риск кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии считается высоким, поскольку у него имеются 2 фактора риска одновременно: возраст старше 65 лет и возраст старше 75 лет. У пациента с онкологическим заболеванием и метастазами риск кровотечения считается высоким, поскольку у него имеются 2 фактора риска одновременно: онкологическое заболевание и метастазы.

^вДля пациентов, получающих антагонисты витамина К. ВТЭО – венозные тромбозы/эмболии, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest 2016;149(2):315–52.

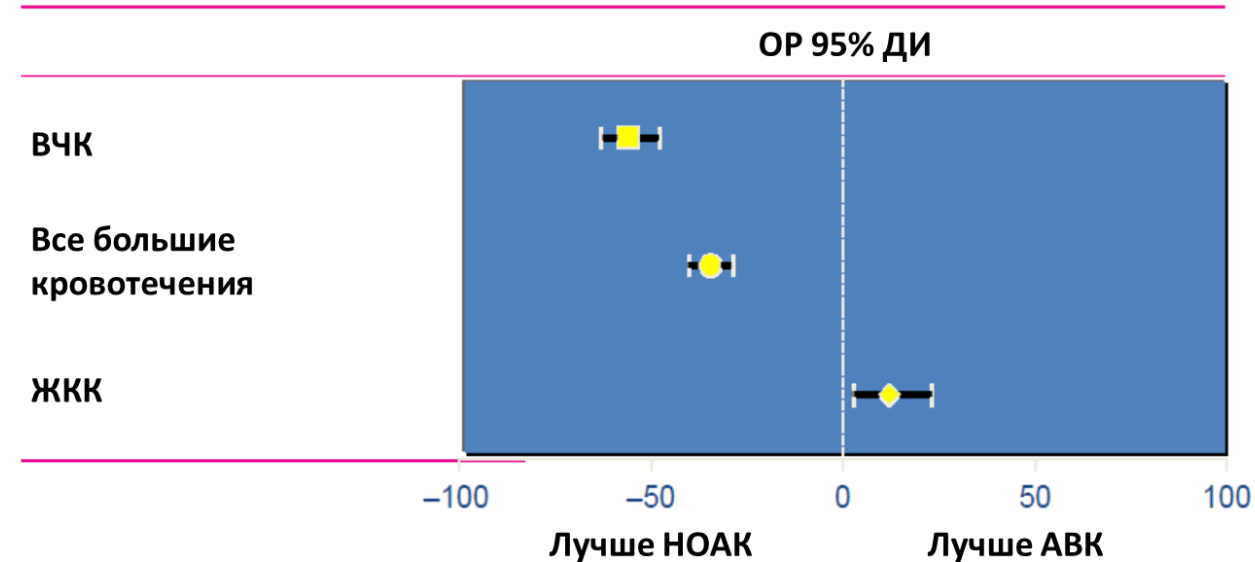
Завершить или нет АКТ через 3 месяца ? (по АССР 2016)

Группа риска рецидива ВТЭО	Риск кровотечения		
	Низкий	Умеренный	Высокий
Дистальный ТГВ (ФР – хирургия или транзиторный, не хирургия)	закончить*	закончить*	закончить*
Проксимальный ТГВ или ТЭЛА (фактор риска – хирургия)	закончить*	закончить*	закончить*
Проксимальный ТГВ или ТЭЛА (ФР – транзиторный, не хирургия)	закончить	закончить	закончить*
Первый неспровоцированный проксимальный ТГВ или ТЭЛА	продолжить	продолжить	закончить*
Второй неспровоцированный проксимальный ТГВ или ТЭЛА	продолжить*	продолжить	закончить
ТГВ или ТЭЛА и активный рак	продолжить*	продолжить*	продолжить

* Сильная рекомендация

НОАК обладают улучшенным профилем безопасности

	ОР	95% ДИ
Все большие кровотечения	0,77	0,64-0,90
Большие кровотечения при лечении ВТЭО	0,63	0,44-0,90
ВЧК	0,28	0,12-0,65
Фатальные кровотечения	0,65	0,51-0,81



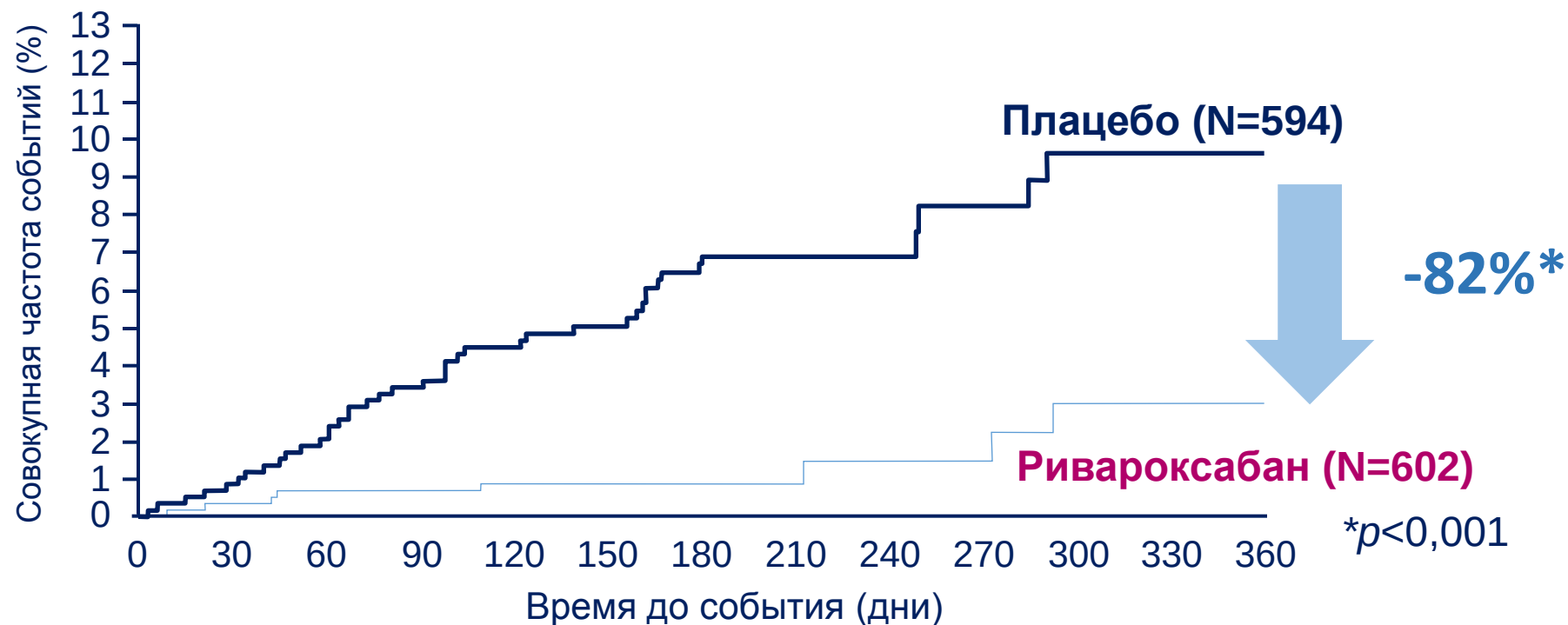
Caldeira 2015 , Sardar 2015, Skaistis 2015, Vanassche 2014

Снижение риска больших кровотечений в 2 раза по сравнению с эноксапарином + АВК у пациентов с ТГВ и ТЭЛА

Разница больших кровотечений в пользу ривароксабана определялась частотой следующих событий:



EINSTEIN Extension: результаты



Большие кровотечения: **0,7%** против **0%**

Большие и клинически
значимые кровотечения: **6,0%** против **1,2%**

EINSTEIN Extension: рецидив ВТЭО

	Ривароксабан (N=602)		Плацебо (N=594)	
	n	(%)	n	(%)
Симптомная рецидивирующая ВТЭ*	8	(1,3) [#]	42	(7,1)
Рецидивирующий ТГВ	5	(0,8)	31	(5,2)
Не фатальная ТЭЛА	2	(0,3)	13	(2,2)
Фатальная ТЭЛА	0	(0)	1	(0,2)
Необъяснимая смерть (при которой невозможно исключить ТЭЛА)	1	(0,2)	0	(0)

Популяция "назначенной терапии"; * у некоторых пациентов отмечалось несколько событий;

[#] $p < 0,001$

EINSTEIN Extension: большие кровотечения

	Ривароксабан (N=598)		Плацебо (N=590)	
	n	(%)	n	(%)
Большие кровотечения	4	(0,7)*	0	(0)
Кровотечение, приведшее к смерти	0	(0)	0	(0)
Кровотечение в жизненноважной локализации	0	(0)	0	(0)
Сопровождающееся падением гемоглобина на 2 г/дл и более и/или требующее гемотрансфузии в объеме 2 единиц и более	4	(0,7)	0	(0)
Желудочно-кишечные кровотечения	3	(0,5)	0	(0)
Меноррагия	1	(0,2)	0	(0)

Количество пациентов, которые должны получить терапию для регистрации неблагоприятного исхода: 139

Популяция оценки безопасности; * $p=0,11$

Выводы исследования EINSTEIN Extension

- На 82% снижался относительный риск рецидива ВТЭ
- Применение ривароксабана не приводит к значительному увеличению количества больших кровотечений при длительной профилактике рецидивов ВТЭО
- Исследование EINSTEIN Ext показало, что лучше применять антикоагулянты чем не применять в случае сомнений относительно необходимости антитромботической профилактики
- Ривароксабан в продленной профилактике продемонстрировал благоприятное соотношение между риском и пользой: **34 рецидива ВТЭО было предотвращено ценой 4 массивных кровотечений**

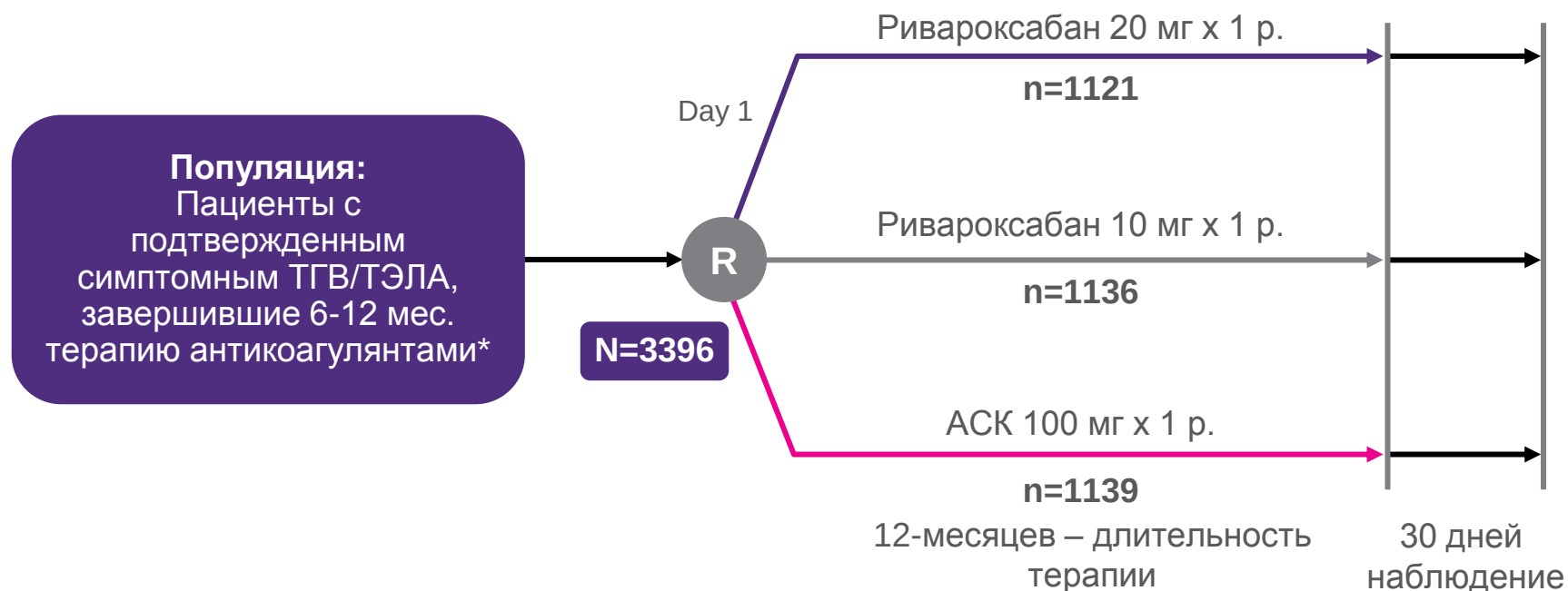
Применение АСК для вторичной профилактики ВТЭ

Исследование	АСК 100мг (n/N)	Плацебо (n/N)	Коэффициент риска HR (95%CI)
Рецидив ВТЭ			
WARFASA	28/205	43/197	0.58 (0.36 - 0.93) p=0.02
ASPIRE	57/411	73/411	0.74 (0.52–1.05) p=0.09
Pooled (INSPIRE)	81/616	112/608	0.68 (0.51–0.90) p=0.008
Клинически значимые кровотечения или большие кровотечения			
WARFASA	4/205	4/197	0.98 (0.24–3.96) p=0.97
ASPIRE	14 /411	8/411	1.73 (0.72–4.11) p=0.22
Pooled (INSPIRE)	18/616	12/608	1.50 (0.72–3.14) p=0.28



EINSTEIN CHOICE

Многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, с активным контролем, управляемое событиями исследование превосходства



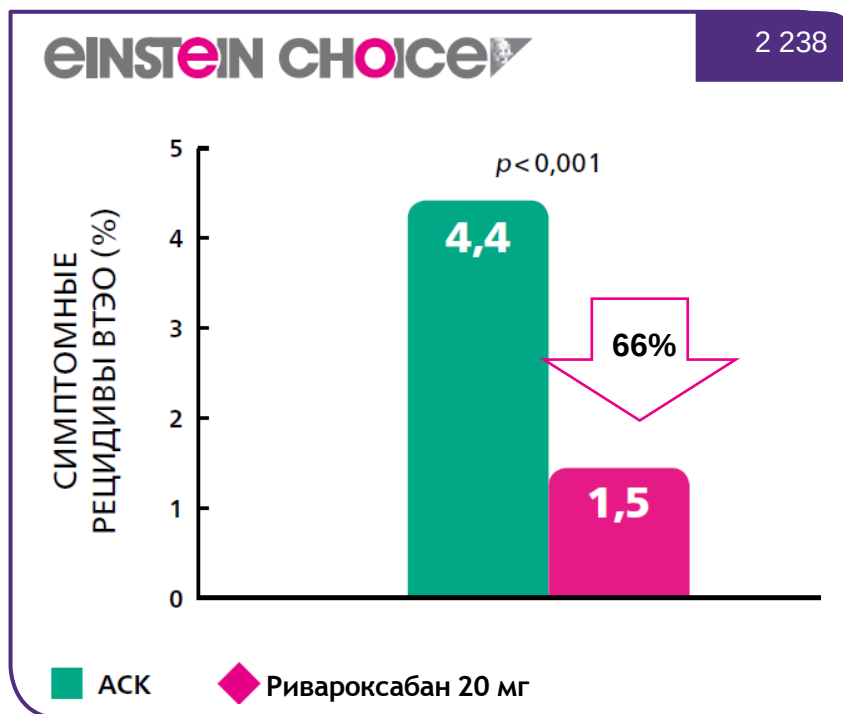
! Ривароксабан 10 мг в настоящее время не зарегистрирован для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА

*к моменту рандомизации завершили курс антикоагулянтной терапии в течении 6-12 месяцев без прерывания терапии более, чем на 7 дней

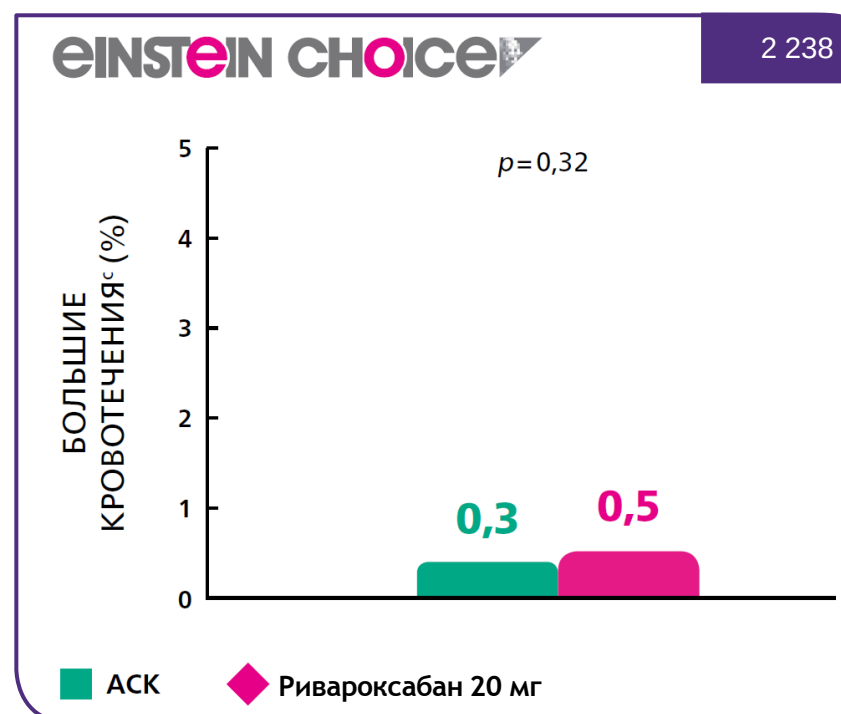
Weitz JI et al, *Thromb Hemost* 2015;114:645–650;

Weitz JI et al, *N Engl J Med* 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518

Ривароксабан: сопоставимый с АСК профиль безопасности и значительное снижение риска рецидивов ВТЭО при длительной профилактике*



Анализ всех рандомизированных пациентов



Анализ всех рандомизированных пациентов

В исследование EINSTEIN Choice включали пациентов, получавших АВК или новые пероральные антикоагулянты для лечения ВТЭО в течение 6–12 мес, у которых отсутствовали обязательные показания к продолжению антикоагулянтной терапии. Длительность терапии в исследовании составляла 12 мес.

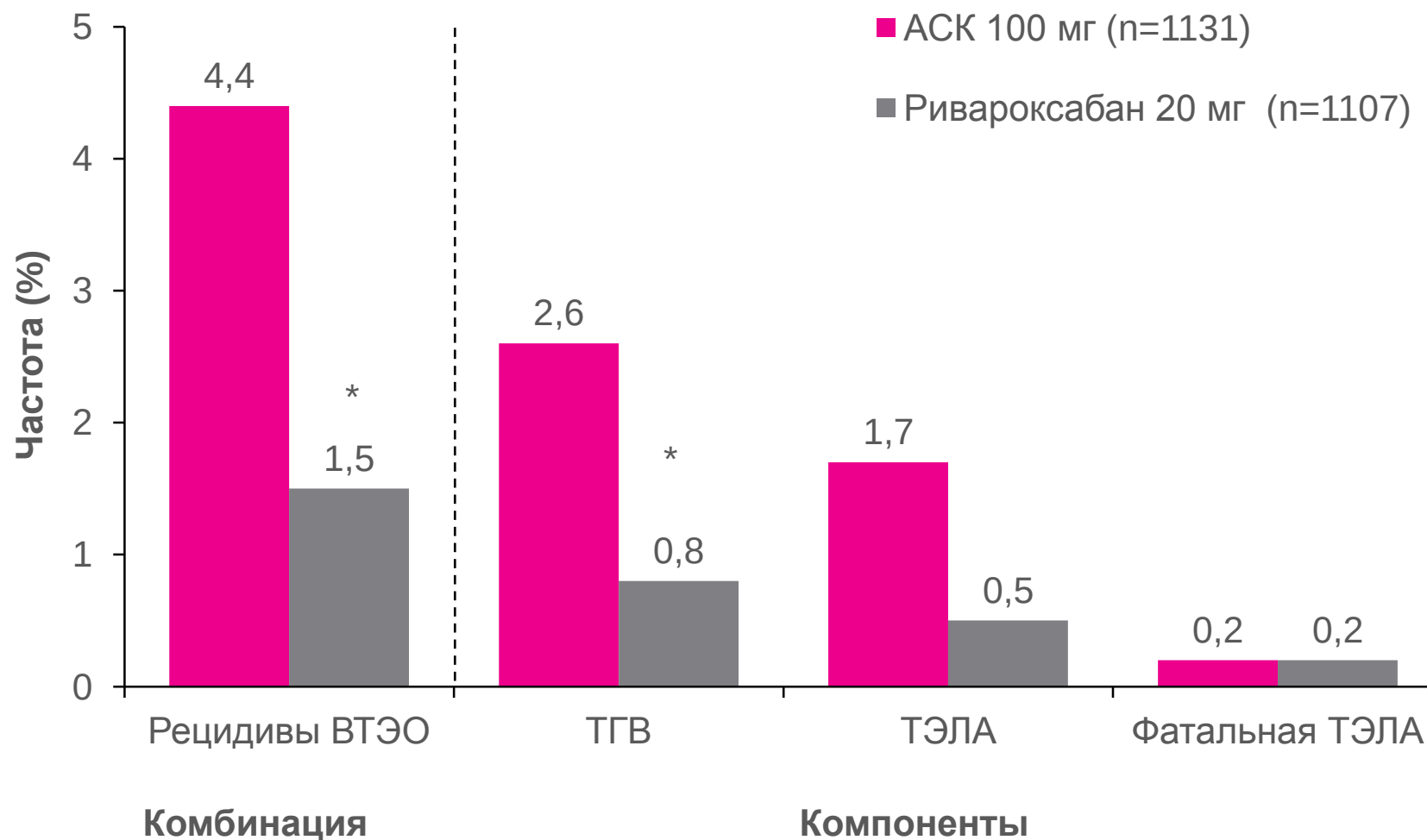
Адаптировано из Weitz J.I. N Engl J Med., 2017

Снижение относительного риска рассчитано как 1- относительный риск, Длительная профилактика – профилактика более 3 месяцев.

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения; АСК – ацетилсалициловая кислота; АВК – антагонисты витамина К

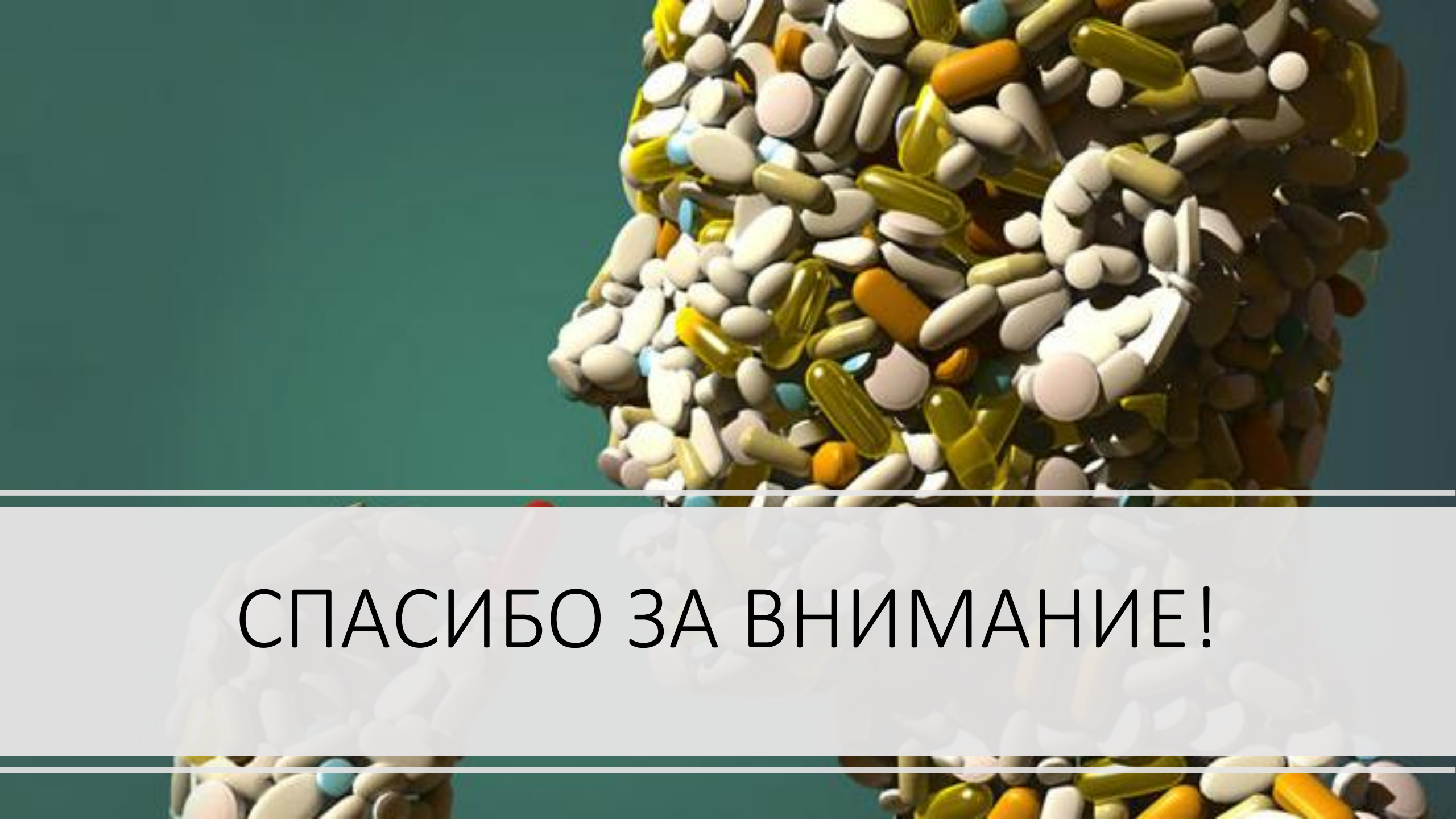
Weitz JI et al, N Engl J Med 2017;doi:10.1056/NEJMoa1700518 * Под длительной профилактикой понимается профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА после 21-го дня лечения.

Ривароксабан продемонстрировал снижение частоты рецидивов ВТЭО в сравнении с АСК



Заключение

- ◆ Длительная вторичная профилактика нужна!
- ◆ Длительность антикоагулянтной терапии остается предметом дискуссий и изучения
- ◆ НОАК являются более предпочтительным классом препаратов для продлённой терапии ВТЭО
- ◆ При обсуждении возможности и необходимости продления антитромботической терапии следует предпочитать ривароксабан 20 мг переходу на аспирин



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!