

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы гематологии и гемостаза в терапевтической практике»



Донецк, 25 сентября 2020

Антикоагулянты при тромбоэмболических осложнениях: стратегия и тактика в выборе режима лечения и профилактики

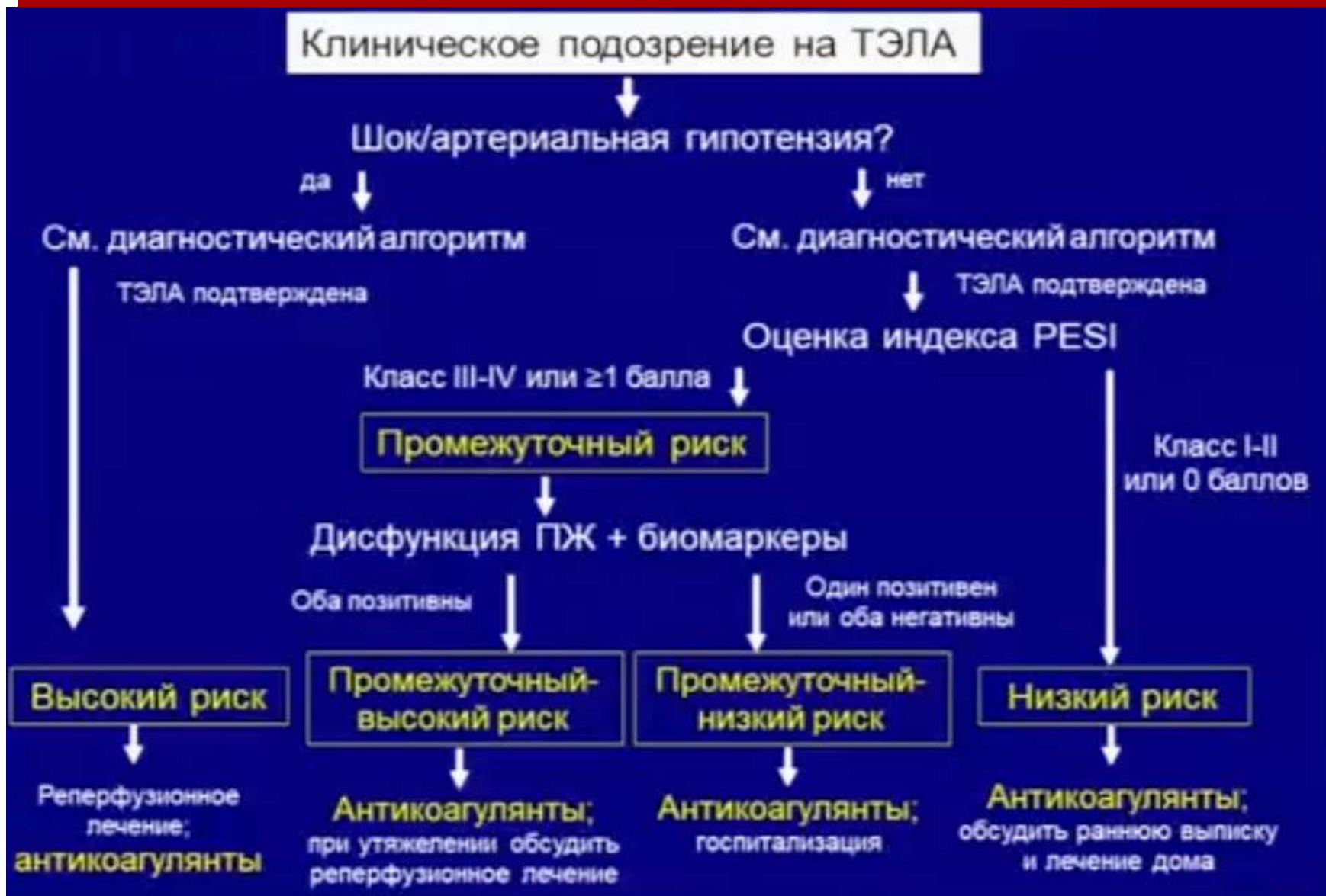
доцент Кардашевская Л.И.

АК терапия при тромбэмболических осложнениях предполагает последовательное применение прямых и непрямых антикоагулянтов.

АК терапия должна быть начата немедленно при высокой или средней вероятности ТЭЛА еще в процессе диагностики, не дожидаясь окончательного подтверждения диагноза .

Она должна проводиться с обязательным учетом противопоказаний к данным препаратам.

ТЭЛА: стратегии лечения (ESC 2014)



Антикоагулянты. Точки приложения

Антикоагулянты



Нефракционированный гепарин (НФГ)

Достоинства

1. Эффективность
2. Привычен для врачей
3. Обратимость действия (протамин)
4. Быстрое начало действия

Недостатки

- Непостоянный фармакокинетический профиль, непредсказуемый клинический ответ
- Часто требуется госпитализация, интенсивное использование ресурсов
- Коррекция дозы требует лабораторного контроля
- Внутривенный путь введения может не подходить для амбулаторного применения
- Может вызвать гепарининдуцированную тромбоцитопению (ГИТ)

Нефракционированный гепарин при ТЭЛА

Препарат	Доза
НФГ под контролем АЧТВ (в/в инфузия)	Болюс в/в 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) ⇒ в/в инфузия с начальной скоростью 18 ЕД/кг/час (≥1250-1300ЕД/час) ⇒ подбор по АЧТВ (↑ 1,5 – 2,5 от нормы)
НФГ под контролем АЧТВ (подкожно)	Болюс в/в 5000 ЕД ⇒ подкожно 17500 ЕД (или 250 ЕД/кг) ⇒ подкожно 2 раза/сут с подбором дозы по АЧТВ (оценка через 6 часов после инъекции)
НФГ без контроля АЧТВ (подкожно)	Подкожно 333 ЕД/кг ⇒ 250 ЕД/кг 2 раза/сут (нет в рекомендациях ЕКО)
При массивной ТЭЛА с гипотонией и шоком <т.е., при планируемом тромболитическом / тромбэктомии> следует отдавать предпочтение в/в инфузии НФГ	

Низкомолекулярные гепарины (НМГ)

Достоинства

1. Эффективность
2. Фиксированный режим дозирования
3. Применение один раз в сутки
4. Лабораторный контроль требуется редко
5. Удобен для амбулаторного применения
6. Риск ГИТ значительно меньше, чем при использовании НФГ

Недостатки

- Подкожные инъекции для некоторых пациентов могут быть затруднительны (лечение в домашних условиях)
- Требует обучения
- Не полностью обратимый эффект
- У пациентов с очень большой и очень маленькой массой тела лабораторный контроль может быть затруднен
- У больных с почечной недостаточностью дозирование может быть затруднено

ПРЕИМУЩЕСТВА НМГ ПО СРАВНЕНИЮ С НФГ

НМГ обеспечивают

Сниженная анти-IIa-
активность и сопоставимая
анти-Ха активность



Сниженное неспецифическое
связывание с белками
плазмы



Сниженное связывание с
клетками и белками



Снижение связывание с
тромбоцитами и
тромбоцитарным фактором 4
(ТФ4)



Преимущества

90% биодоступность

Предсказуемая зависимость
от дозы

Отсутствие необходимости
лабораторного контроля

Более длительный период
полувыведения при
подкожном введении

Более низкая частота ГИТ (?)

Для лечения ТЭЛА рекомендованы НМГ

- **эноксапарин** (1 мг/кг массы тела каждые 12 ч или 1,5 мг/кг 1 раз в сутки; последний режим одобрен в США и некоторых европейских странах, хотя и не во всех)
- **тинзапарин** (175 ЕД/кг 1 раз в сутки).
- У больных с онкозаболеваниями в случае венозного тромбоза (тромбоза глубоких вен и/или ТЭЛА) может использоваться также **дальтепарин** (200 ЕД/кг 1 раз в сутки).

Для других НМГ доказательств эффективности при ТЭЛА нет

В настоящее время используется около 10 препаратов НМГ. Наиболее известные и зарегистрированные в России:

- 1. клексан (эноксапарин)**
- 2. фрагмин (дальтепарин)**
- 3. фраксипарин**

ЛЕЧЕБНЫЕ ДОЗЫ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ

Фрагмин (дальтепарин) - п/к 120 МЕ/кг (макс. 10 000 МЕ) каждые 12 ч в течение 5-8 сут.

Клексан (эноксапарин) - п/к 100 МЕ/кг (1 мг/кг) каждые 12 ч, обычно в течение 2-8 сут . Первой п/к инъекции может предшествовать в/в струйное введение (болюс) 30 мг препарата.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ГЕПАРИНОВ

- геморрагический синдром любой этиологии;
- неконтролируемая тяжелая АГ;
- язв. б-нь или опухоль ЖКТ с высоким риском развития кровотечения;
- инфекционный эндокардит;
- ретиноангиопатия;
- тромбоцитопения (менее 100000)
- заб-ия, сопровождающиеся нарушениями процессов свертывания крови;
- гиперчувствительность к гепарину.

Фондапаринукс при ТЭЛА

Кроме НФГ и НМГ, при ТЭЛА рекомендуется *фондапаринукс*:

- Назначается подкожно 1 раз в сутки.
- В зависимости от массы тела пациента:
 - 5 мг (<50 кг);
 - 7,5 мг (50-100 кг);
 - 10 мг (>100 кг).



Фондапаринукс натрия (Арикстра®)- ингибитор фактора Ха, обладающий 100-%-й биодоступностью при п/к введении;

1. Имеет период полужизни 17– 20 часов.
2. Длит-ть антитромботического эффекта фондапаринукса – 24 часа.
3. Не связывается с белками плазмы и практически не взаимодействует с тромбоцитами, обладает предсказуемым АК эффектом.
4. Отсутствует необходимость в мониторинге коагулограммы.
5. Фондапаринукс включен в рекомендации для профилактики и лечения пациентов с ОКС, ТГВ и ТЭЛА.

ТЭЛА невысокого риска

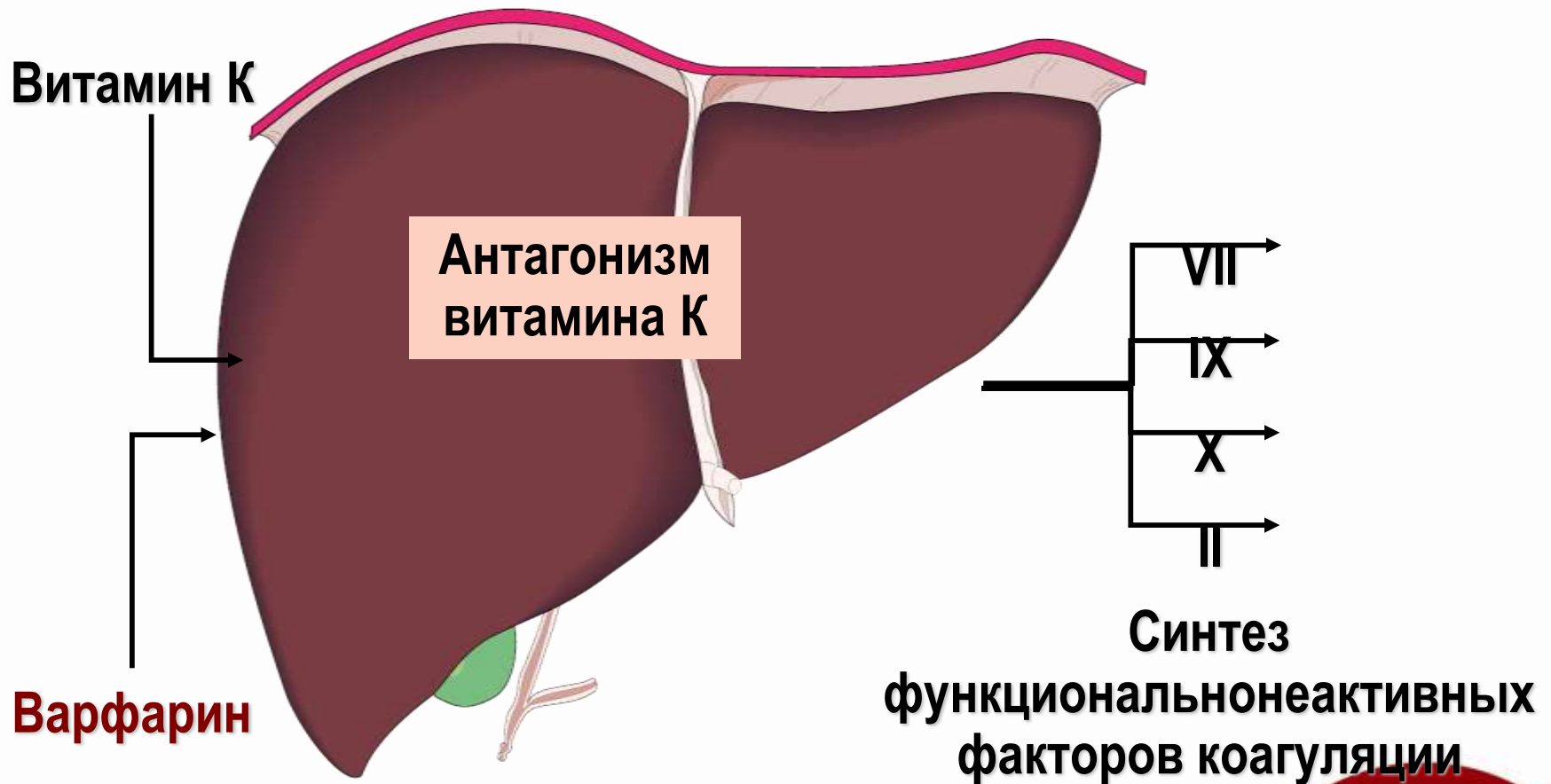
1. Антикоагуляция должна быть начата без промедления у больных с высокой и промежуточной вероятностью ТЭЛА, даже если диагностические мероприятия еще продолжаются (IC).
2. **Использование НМГ или фондапаринукса** – метод рекомендуемый для начального лечения большинства больных с ТЭЛА невысокого риска (IA).
3. **НФГ с целевым АЧТВ в 1,5-2,0 раза > N** рекомендуется в качестве начального лечения больным с высоким риском кровотечений или с тяжелой почечной дисфункцией (IC).

Непрямые пероральные антикоагулянты

- Антагонисты витамина К
 - **Варфарин**
- НОАК
 - прямой ингибитор тромбина – **дабигатран (прадакса)**
 - прямые ингибиторы активированного X фактора
 - **Апиксабан (эликвис)**
 - **Эдоксабан (ликсиана)**
 - **Ривароксабан (ксарелто)**

Варфарин

Механизм действия



Непрямые антикоагулянты: Ант. Вит. К (Варфарин)

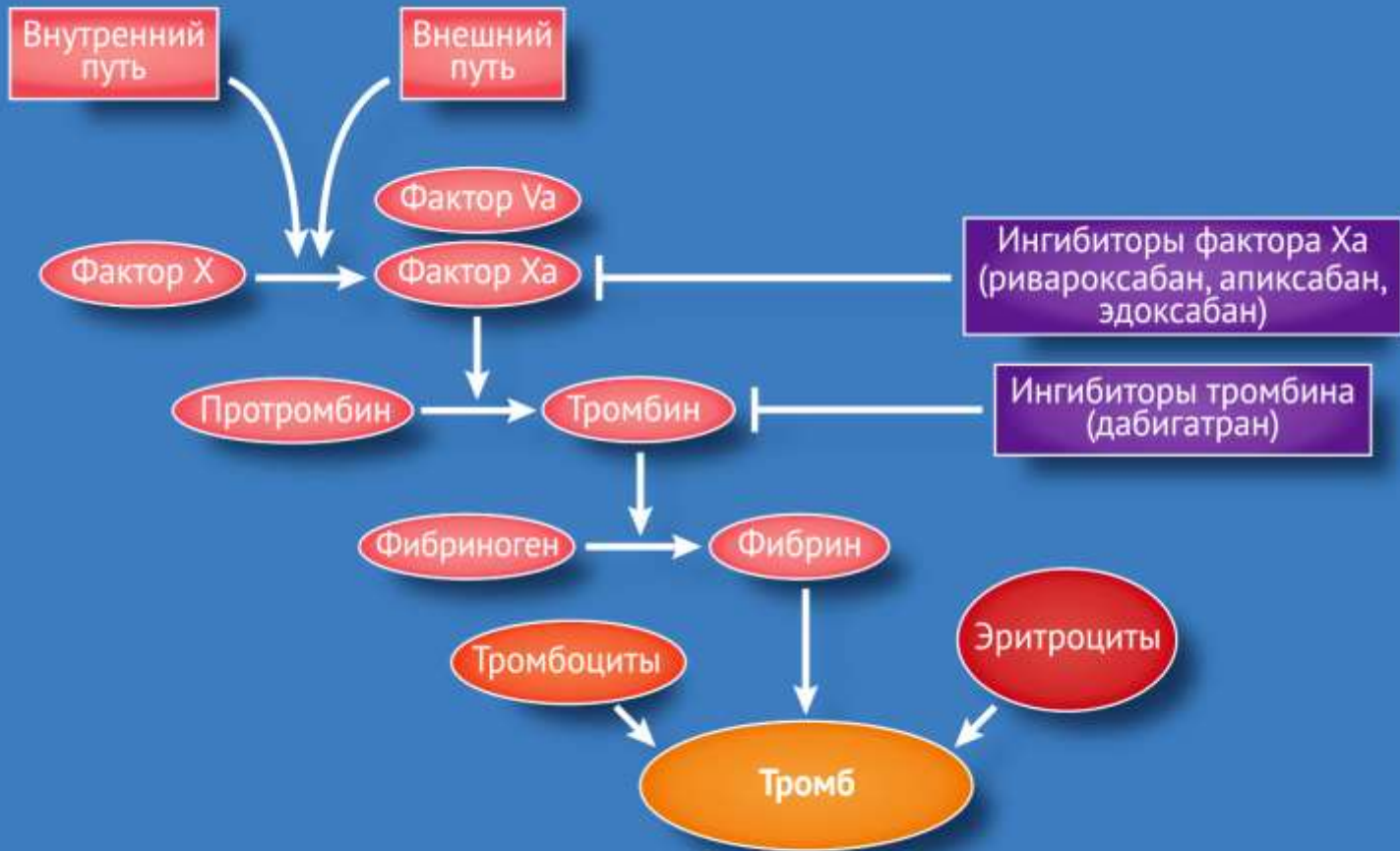
Достоинства

1. Эффективность
2. Пероральный путь приема
3. Подходит для
длительного амбулаторного
применения

Недостатки

- Требует частого лабораторного контроля и коррекции дозы
- Полный терапевтический эффект достигается медленно (около 5 дней)
- Многочисленные лекарственные взаимодействия
- Диетические меры предосторожности
- Индивидуальная вариабельность эффекта

Точки приложения НОАК (Мех-м действия Р/А/Э связан с обратимым ингибированием как свободного, так и связанного с тромбом активированного X фактора)



Новые пероральные антикоагулянты против антагониста витамина К

- Эффективны для профилактики инсульта у пациентов с ФП.
- Снижают риск инсульта и системных эмболий на 19% по сравнению с варфарином
- Снижают смертность на 10%

Обзор исследований НОАК в лечении ВТЭО

	Аликсабан	Ривароксабан	Дабигатран
Исследования	AMPLIFY	EINSTEIN -DVT и -PE	RE-COVER I и II
Число больных	5 395	8 282	5 128
Замысел	двойное слепое	открытое	двойное слепое
Критерии включения	подтвержденный проксимальный ТГВ и/или ТЭЛА с симптомами		
Лечение в группе сравнения	эноксапарин ≥ 5 суток, затем варфарин (целевое МНО 2-3)	эноксапарин ≥ 5 суток, затем варфарин (целевое МНО 2-3)	парентеральный антикоагулянт ≥ 5 суток, затем варфарин (целевое МНО 2-3)
Начало приема новых антикоагулянтов	сразу ± парентеральные антикоагулянты не более 48 часов	сразу ± парентеральные антикоагулянты не более 48 часов	после ≥ 5 суток парентеральных антикоагулянтов
Длительность исследования	6 месяцев	3-12 месяцев	6 месяцев
Дозы новых антикоагулянтов	10 мг $\times 2$ до 7-х суток, затем 5 мг $\times 2$	15 мг $\times 2$ до 21-х суток, затем 20 мг $\times 1$	150 мг $\times 2$
Тромбэктомия, кава-фильтр, тромболитическая терапия	нет	нет	нет
Клиренс креатинина	не < 25	не < 30	не < 30
Смертельный или симптомный повторный эпизод ВТЭО	не хуже	не хуже	не хуже
Крупные кровотечения	ОР -69% ($p < 0,001$)	ОР -46% ($p = 0,002$)	ОР -40% ($p < 0,05$)
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	ОР -56% ($p < 0,001$)	ОР -7% ($p = 0,27$)	ОР -44% ($p < 0,05$)

Выбор оральных антикоагулянтов

Варфарин

- Механические клапаны сердца, порок митрального клапана
- Первый год после ИМ
- После ЧКВ
- Тяжелая ХБП
- Пропуски приема
- Ограниченные ресурсы

Дабигатран

- Нет ИБС или высокого риска ИБС
- Повышен риск кровотечения (110 мг) – FDA?
- Нет дисфункции почек (80% экскреция почками)

Ривароксабан

- Однократный прием
- Инфаркт миокарда (2.5 мг 2 раза)– FDA?

Апиксабан

- Повышенный риск больших кровотечений
- Нетяжелая дисфункция почек

Реже геморр. инсульт Без гепаринового моста Нет контроля МНО

Не лучше варфарина Нет индикаторного теста Дороже Нет антидота Меньше изучены

Выбор...

Эффективность

Все НОАК показали преимущество в снижении (на 80%) риска рецидива ВТЭО при продленном лечении (12 мес. после прекращения стандартного режима антикоагуляции)

Безопасность

Ривароксабан (20 мг) – увеличение числа кровотечений по сравнению с плацебо;

Дабигатран (150 мг) - увеличение числа кровотечений по сравнению с плацебо;

Апиксабан (2,5 мг) – нет увеличения числа кровотечений по сравнению с плацебо.

Тактика лечения ТЭЛА АК без шока и гипотензии (промежуточный или низкий риск)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
ТЭЛА без шока или гипотензии (промежуточный или низкий риск)^d			
Комбинация парентеральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К			
Пациентам с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА рекомендуется безотлагательно начать парентеральное введение антикоагулянтов до завершения процесса диагностики	I	C	352
Для парентеральной антикоагуляции в острой фазе ТЭЛА большинству пациентов рекомендованы низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс	I	A	273, 274, 281, 353
Одновременно с парентеральными антикоагулянтами рекомендовано применение антагонистов витамина К в дозе, обеспечивающей достижение МНО 2,0–3,0	I	B	352, 354
Новые оральные антикоагулянты			
Альтернативой комбинации парентеральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К является ривароксабан в дозе 15 мг 2 раза в день в течение 3 нед, затем – по 20 мг 1 раз в день	I	B	296
Альтернативой комбинации парентеральных антикоагулянтов и антагонистов витамина К является апиксабан в дозе 10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем – по 5 мг 2 раза в день	I	B	297
Альтернативой антагонистов витамина К является дабигатран (150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день у пациентов > 80 лет или при комбинации с верапамилом) – вслед за применением парентеральных антикоагулянтов в острой фазе	I	B ^Q	293, 294
Альтернативой антагонистов витамина К является эдоксабан – вслед за применением парентеральных антикоагулянтов в острой фазе	I	B	298
Новые оральные антикоагулянты не рекомендованы пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (КК < 30 мл/мин для ривароксабана и дабигатрана и < 25 мл/мин для апиксабана)	II	A	293, 295–298

Применение АК при ТЭЛА

Монотерапия

Ривароксабан



15 мг 2 раза в день
(в течение 21 дня)



20 мг 1 раз в день
(не менее 3–6 месяцев)

Апиксабан



2 табл. по 5 мг
2 раза в день
(в течение 7 дней)



5 мг 2 раза в день
(с 8-го дня до 6 мес)



2,5 мг 2 раза в день
(с 7-го месяца и далее)

Последовательная терапия

НМГ + АВК



НМГ
(>5 дней)



Варфарин под контролем МНО
(с первого дня, одновременно с НМГ)



↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО

В среднем, за первые 3 месяца терапии проводится 8 измерений МНО, из них 4 – при подборе дозы варфарина в начале лечения⁵

Перевод

НМГ +
дабигатран



НМГ
(>5 дней)



Дабигатран 150 мг 2 раза в день
(после окончания терапии НМГ)

Длительность антикоагулянтной терапии



Длительность АК терапии (CHEST Guideline 2016)

Длительность терапии	Категория пациентов
3 мес.	Проксимальный ТГВ или ТЭЛА, спровоцированные «хирургическим» фактором
	Проксимальный ТГВ или ТЭЛА, спровоцированные «нехирургическим» транзиторным фактором при любом риске кровотечения
	Изолированный дистальный ТГВ спровоцированный «хирургическим» или «нехирургическим» транзиторным фактором
	Неспровоцированные дистальный или проксимальный ТГВ или ТЭЛА

Длительность АК терапии (CHEST Guideline 2016)

Длительность терапии	Категория пациентов
> 3 мес.	Первый эпизод неспровоцированного проксимального ТГВ или ТЭЛА при низком или умеренном риске кровотечений
	Второй эпизод неспровоцированного ВТЭО (любой вариант) при низком или умеренном риске кровотечений
	Пациенты с неизлеченным онкологическим заболеванием вне зависимости от риска кровотечений

Чем руководствоваться при принятии решения прекращения приема АК?

- Лабораторными данными (D-димер)?
- Данными инструмент. обследования (УЗИ вен, КТ гр. клетки с контрастированием)?
- Полом больных? (у жен. риск рецидива в разы меньше).
- **ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ!**
- **«СПРОВОЦИРОВАННОСТЬЮ» ТЭЛА!!!**

Как долго принимать антикоагулянты?

- До тех пор, пока риски от возможных рецидивов ВТЭО превышают риски от возможных кровотечений.

Новая рекомендация в ESC 2014

Рекомендация	Класс доказанности	
У больных, <u>которые отказываются принимать</u> или <u>не переносят</u> любой пероральный антикоагулянт, аспирин может быть рассмотрен для <u>продленной вторичной профилактики ВТЭО</u> .	IIb	B

Низкая доказательная база;
Не поддерживается (пока) рекомендациями в США и РФ;
Представляет интерес для пациентов, имеющих показания для приема аспирина (ИБС).

Выводы

- Основу лечения острой ТЭЛА любой степени тяжести составляет АК терапия.
- Большинство б-х нуждается в длительной АК терапии.
- Появились НОАК с возможностью применения с 1-го дня.
- Новые антикоагулянты (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) не хуже варфарина и рекомендованы в качестве **альтернативы** варфарину.
- *НОАК (апиксабан, ривароксабан) могут применяться на всех этапах лечения ТЭЛА.*
- ***Можно давать сразу ривароксабан и апиксабан без гепарина.***
- Опыт в реальной практике недостаточный: регистры.

Выводы (2)

- Варфарин эффективен в идеальной практике.
- Варфарин небезопасен в рутинной практике.
- Прямые пероральные АК эффективны и безопасны в идеальной практике.
- Прямые пероральные АК эффективны и безопасны в рутинной практике.