



ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО



Антикоагулянтная терапия у больных с ТЭЛА. Клинический случай применения ривароксабана.

доц. Канана Н.Н., проф. Моногарова Н.Е., доц.
Баешко Г.И., доц. Склянная Е.В., асс. Борт Д.В.

Эпидемиология ВТЭ

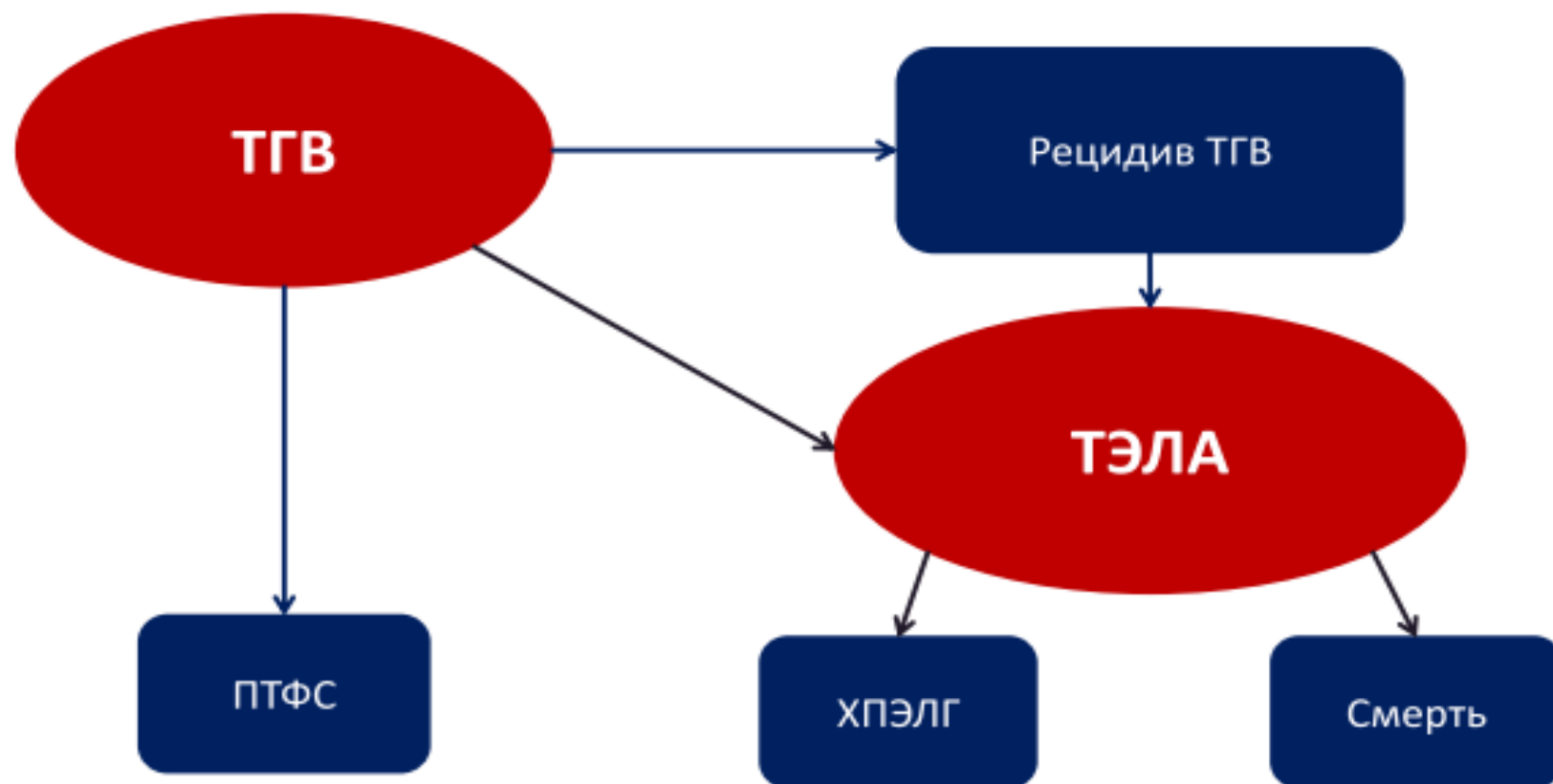
1/3 населения
земного шара имеют
нарушения гемостаза



Что между ними общего ?



ВТЭ важная медицинская проблема



ВТЭ включает в себя понятия ТГВ и ТЭЛА

ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочных артерий,
ПТФС – посттромбофлебитический синдром, ВТЭ – венозная тромбоземболия
ХПЭЛГ – хроническая посттромбоэмболическая лёгочная гипертензия

Эпидемиология ВТЭ

В России «венозных» пациентов становится больше на **90-100** тыс. человек **в год**.



Население среднего города



Эпидемиология ВТЭ

80% ТГВ сегодня протекает **асимптомно!**

В **70%** случаев **ТЭЛА** определяется после **смерти пациента**



В **25%** случаев **ТЭЛА** больной погибает **сразу**

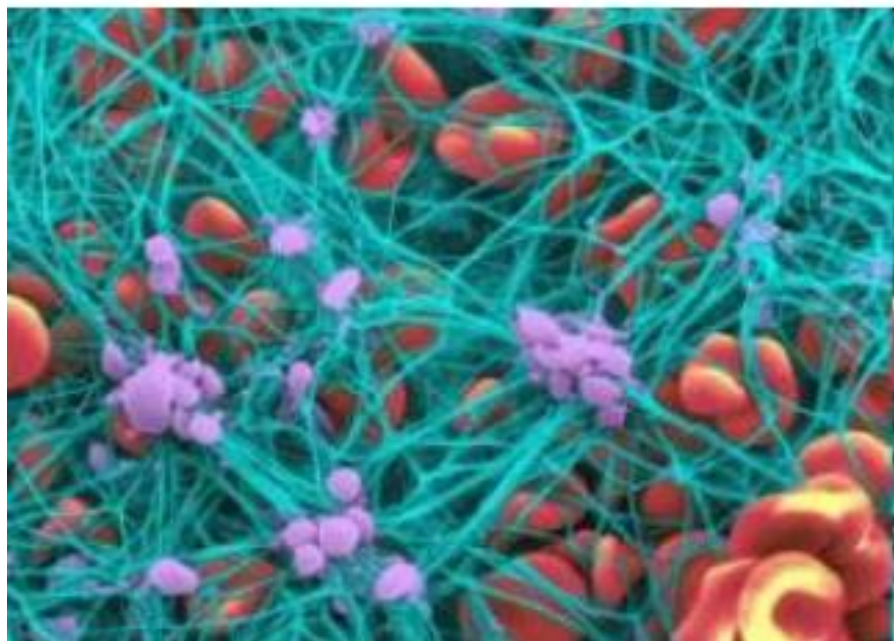
70% умерших — это **больные терапевтического профиля**



Даже при благополучном исходе через **5 лет** погибает **10-15%** больных, перенесших массивную ТЭЛА

Антикоагулянтная терапия является базовой и показана всем больным с ТГВ и ТЭЛА!

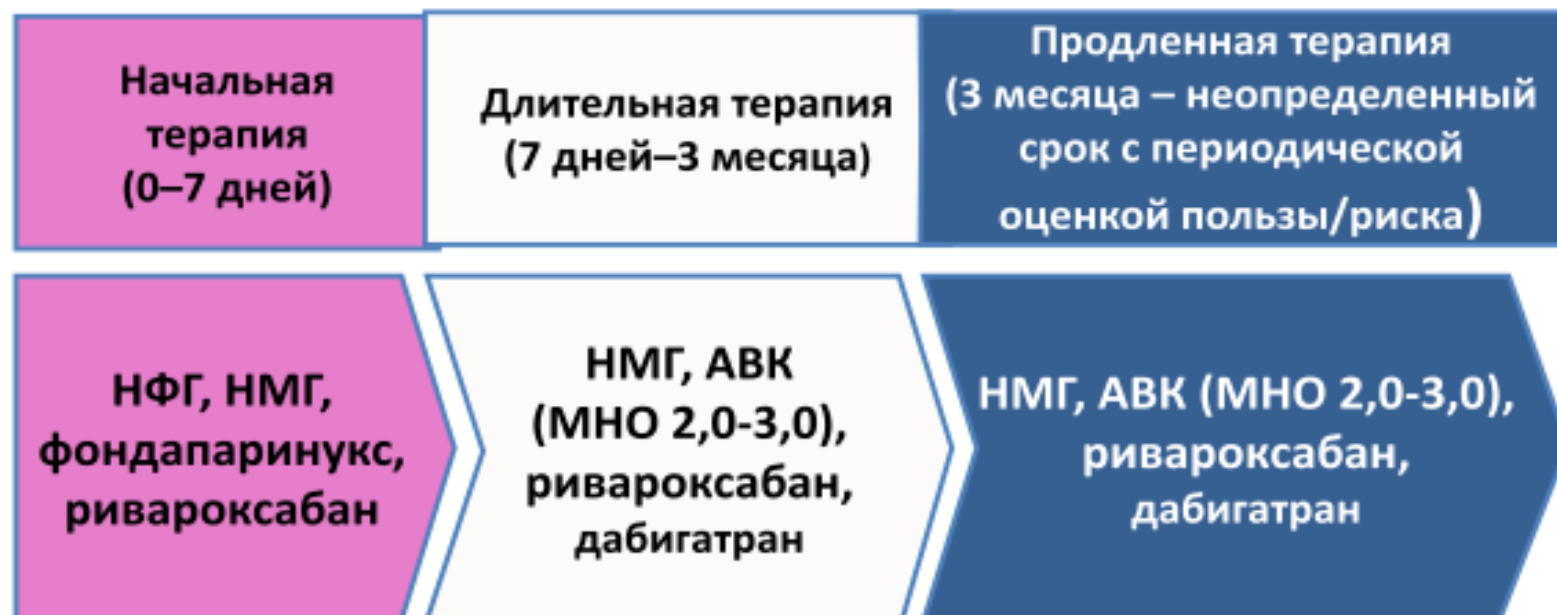
Российские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ВТЭО,



Венозные тромбы преимущественно образуются из фибрина (коагуляционный каскад)

Рекомендации АССР (American College of Chest Physicians) 2012 г.:

3 фазы антикоагулянтной терапии при ВТЭ



НМГ=низкомолекулярный гепарин; НФГ=нефракционированный гепарин;
МНО= международное нормализованное отношение

Шкала Уэллса (Wells) вероятности наличия тромбоза глубоких вен

Название: вероятность наличия ТГВ нижних конечностей по клиническим данным: шкала Уэллса (Wells).

Оригинальное название: Wells score, Wells Criteria for DVT.

Источник: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16403932/>

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка наличия ТГВ нижних конечностей по клиническим данным.

Содержание:

Признак	Количество баллов
Активный рак (в настоящее время проводится специфическая терапия или проводилась в предшествующие 6 мес или проводится паллиативное лечение)	+1
Паралич, парез или недавняя иммобилизация нижних конечностей с помощью гипса	+1
Недавний постельный режим в течение 3 дней и более или большая операция под регионарной или общей анестезией за последние 12 нед	+1
Локальная болезненность по ходу глубоких вен нижних конечностей	+1
Отек всей нижней конечности на протяжении	+1
Отек голени с увеличением окружности на 3 см и более по сравнению с контралатеральной конечностью (измеряется на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости)	+1
Отек с ямкой на больной ноге	+1
Расширение коллатеральных подкожных вен (не варикозное)	+1
Ранее перенесенный ТГВ	+1
Альтернативный диагноз столь же или более вероятен, как и ТГВ	-2
Вероятность наличия ТГВ нижних конечностей:	Сумма баллов
маловероятен (5,5%)	≤1
вероятен (28%)	≥2

Ключ (интерпретация): система балльной оценки Wells: от -2 до 1 — низкая вероятность ТГВ или ТГВ маловероятен; от 2 до 8 — умеренная/высокая вероятность ТГВ или ТГВ вероятен.

Шкала Geneva по оценке вероятности ТЭЛА

Название: шкала Женева (Geneva).

Оригинальное название: the Geneva prognostic score.

Источник: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16461960/>, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26178041/>

Тип: шкала оценки.

Назначение: оценка вероятности ТЭЛА.

Содержание:

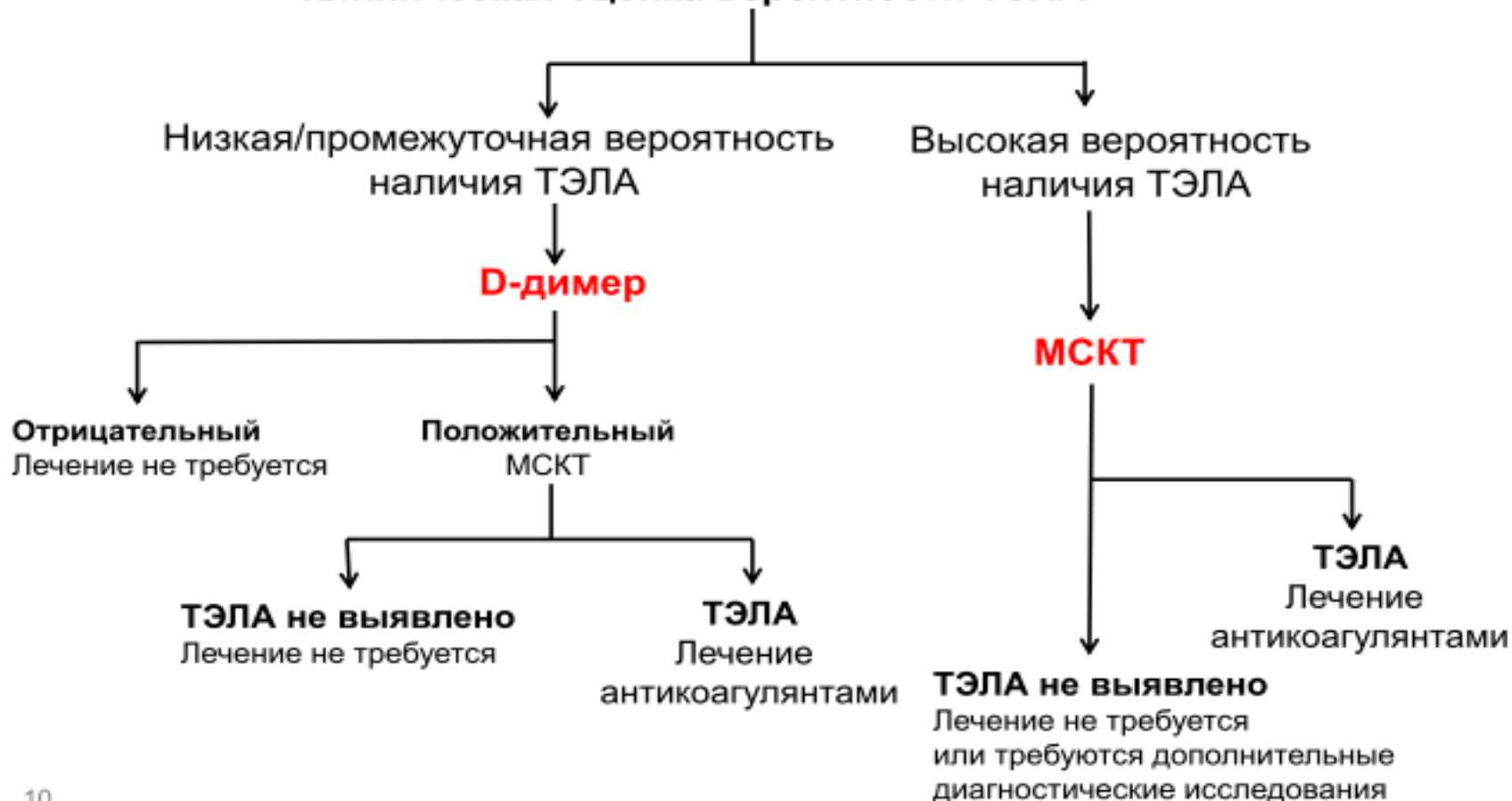
Показатель	Оригинальная версия (количество баллов)	Упрощенная версия (количество баллов)
Предрасполагающие факторы:		
Возраст 65 лет и старше	1	1
Ранее перенесенные ТГВ или ТЭЛА	3	1
Хирургическая операция или перелом в течение последнего месяца	2	1
Злокачественное новообразование (в активной стадии)	2	1
Субъективные симптомы:		
Односторонняя боль в нижней конечности	3	1
Кровохарканье	2	1
Объективные симптомы:		
ЧСС ≥ 100 уд/мин	3	1
75—94 уд/мин	5	2
≥ 95 уд/мин	5	2
Болезненность при пальпации глубоких вен и односторонний отек нижней конечности	4	1
Ключ (интерпретация):		
клиническая вероятность (3 уровня, оригинальная версия) — сумма баллов: низкая — 0—3, умеренная — 4—10, высокая — ≥ 11		
клиническая вероятность (3 уровня, упрощенная версия) — сумма баллов: низкая — 0—1, умеренная — 2—4, высокая — ≥ 5		
клиническая вероятность (2 уровня, оригинальная версия) — сумма баллов: ТЭЛА маловероятна — 0—5, ТЭЛА вероятна — ≥ 6		
клиническая вероятность (2 уровня, упрощенная версия) — сумма баллов: ТЭЛА маловероятна — 0—2, ТЭЛА вероятна — ≥ 3		

Примечание. ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий; ТГВ — тромбоз глубоких вен

Диагностическая тактика при ТЭЛА не высокого риска



Клиническая оценка вероятности ТЭЛА



Индекс PESI позволяет определить прогноз заболевания

Показатель	Основная шкала	Упрощенная шкала	Основная шкала:
Возраст	Количество лет	1 балл, если возраст >80 лет	Основная шкала: Класс I: ≤65 баллов очень низкий риск (0–1.6%) Класс II: 66-85 баллов низкий риск (1.7–3.5%) Класс III: 86-105 баллов умеренный риск (3.2–7.1%) Класс IV: 106-125 баллов высокий риск (4.0–11.4%) Класс V: >125 баллов очень высокий риск (10.0–24.5%)
Мужской пол	+10 баллов	-	
Онкологическое заболевание	+30 баллов	1 балл	
ХСН	+10 баллов	1 балл	
Хроническое заболевание легких	+10 баллов	1 балл	
Частота пульса ≥110 уд/мин	+20 баллов	1 балл	
САД <100 мм рт.ст.	+30 баллов	1 балл	
ЧДД >30/мин	+20 баллов	-	
Температура <36°C	+20 баллов	-	
Изменение психического статуса	+60 баллов	-	
SaO ₂ <90%	+20 баллов	1 балл	Упрощенная шкала: 0 баллов = 30-дневный риск смертельного исхода 1.0% (95% ДИ 0.0%.2.1%) 1 балл = 30-дневный риск смертельного исхода 10.9% (95% ДИ 8.5%.13.2%)

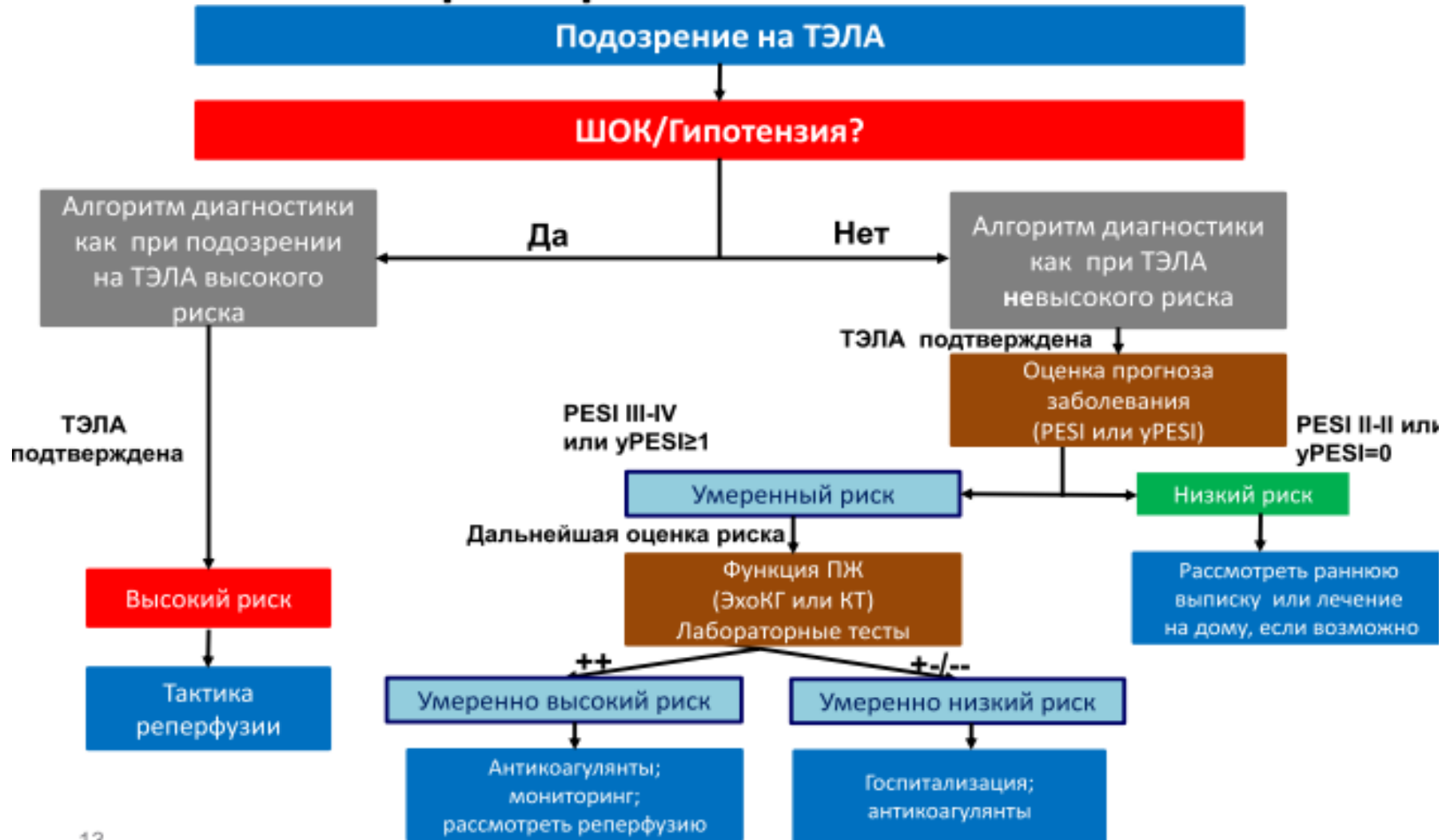
ТЭЛА: стратификация риска раннего летального исхода

Риск раннего летального исхода, обусловленного ТЭЛА		Показатели риска			
		Шок или гипотония	PESI класс III-V или γ PESI > 1	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации	Биомаркеры повреждения миокарда
Высокий		+	(+)*	+	(+)*
Промежуточный	Промежуточный высокий	-	+	Оба положительные	
	Промежуточный низкий	-	+	Одно измерение положительно или оба отрицательны	
Низкий		-	-	Измерения необязательны, если провели измерения, то оба отрицательны	

*необязательно использовать шкалу PESI или лабораторные тесты при наличии шока/гипотензии

► Koster et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J. 2014

Выбор стратегии лечения



ТЭЛА: начальная терапия у пациентов умеренного и низкого риска (ESC 2014)

Применение парентеральных антикоагулянтов рекомендовано начинать как можно раньше у пациентов высокого и умеренного риска ТЭЛА не дожидаясь результатов диагностики

I

C

Параллельно с парентеральными антикоагулянтами рекомендовано начинать терапию АВК с целевым значение МНО 2,5 (2,0-3,0)

I

B

ТЭЛА: начальная терапия у пациентов умеренного и низкого риска - НОАК

В качестве альтернативы комбинации парентерального антикоагулянта и АВК рекомендовано применение ривароксабана (15мг*2р в течение первых трех недель, далее 20 мг*1р)

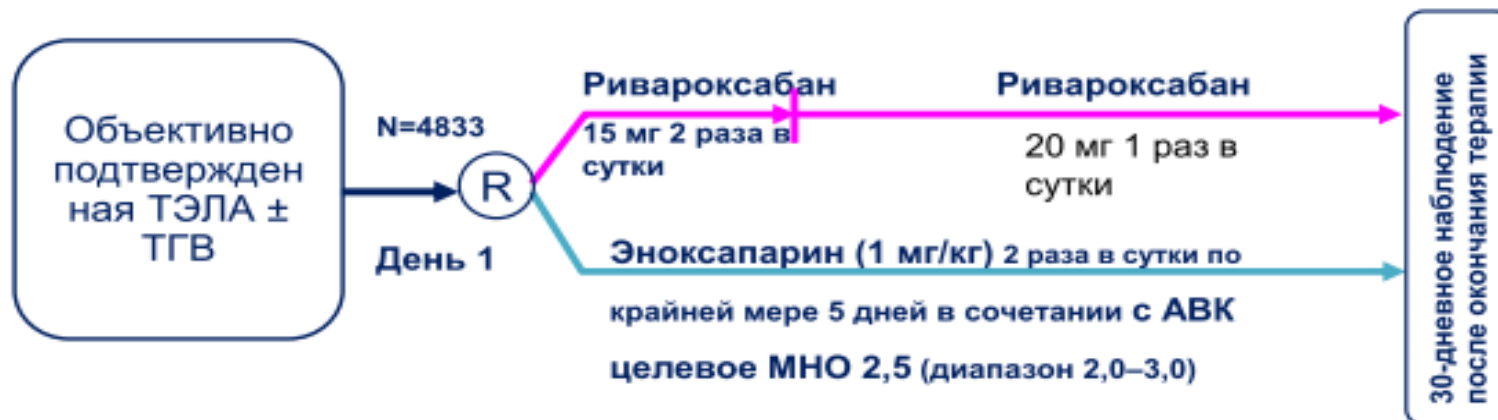
Из пероральных антикоагулянтов только КСАБАНЫ рекомендованы для применения в острую фазу при ТЭЛА низкого или умеренного риска

I	B
I	B
I	B

EINSTEIN PE III фаза: дизайн исследования

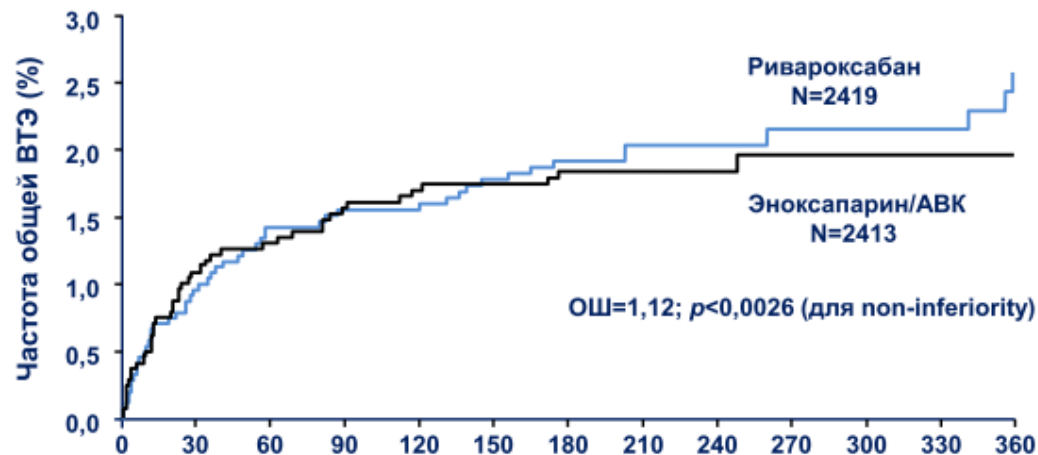
EINSTEIN PE^{1*}

продолжительность лечения 3, 6 или 12 месяцев



Ривароксабан сопоставим по эффективности с терапией эноксапарином/АВК

Исследование EINSTEIN PE:



**Первичная конечная точка эффективности - сопровождающиеся
симптоматикой рецидивирующие ВТЭ**

Комплексная конечная точка, включающая рецидивирующий ТГВ, ТЭЛА с
летальным исходом или не являющиеся летальными ТЭЛА

Количество массивных кровотечений в группе ривароксабана на 51% меньше, чем в группе эноксапарин/АВК

Исследование EINSTEIN PE:



Популяция оценки безопасности

*p=0,003

The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med* 2012

Ривароксабан можно применять у «хрупких» пациентов

	Ривароксабан		Эноксапарин/АВК		Отношение рисков	95% ДИ
	n	(%)	n	(%)		
Рецидивирующие ВТЭ	14/510	(2,8)	17/477	(3,6)	0,75	(0,37 – 1,52)
Массивные кровотечения	7/508	(1,4)	24/476	(5,0)	0,26	(0,11 – 0,61)
Клинически значимые кровотечения	64/508	(12,6)	80/476	(16,8)	0,72	(0,52 – 0,99)

Вывод

- ♦ В настоящее время отсутствуют какие-либо данные, свидетельствующие о необходимости коррекции дозы ривароксабана у «хрупких» пациентов

* «Хрупкие» пациенты определяются как больные в возрасте старше 75 лет с массой тела не более 50 кг и/или с клиренсом креатинина меньше 50 мл/мин

Режим монотерапии ривароксабаном при лечении ТГВ и ТЭЛА сокращает длительность пребывания в стационаре

Bonno van Bellen

Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil

Luke Bamber

Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany

Francine Correa de Carvalho

Bayer HealthCare, São Paulo, Brazil

Martin Prins

University of Maastricht, Maastricht, The Netherlands

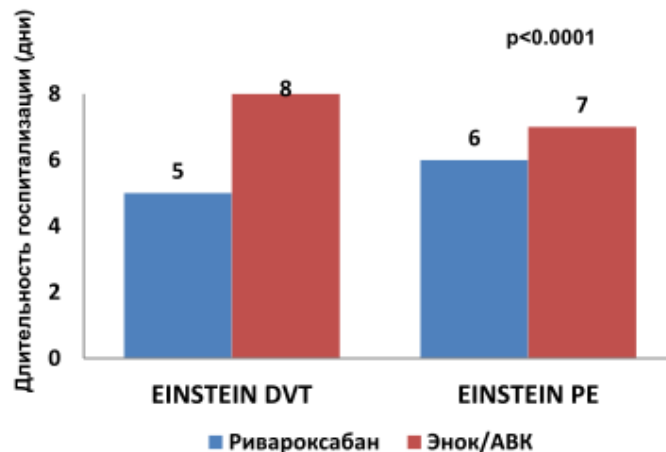
Maria Wang

Bayer HealthCare, Montville, NJ, USA

Anthonie W.A. Lensing

Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany

Длительность госпитализации в группе ривароксабана была значительно короче по сравнению с группой, получавшей последовательно эноксапарин и варфарин



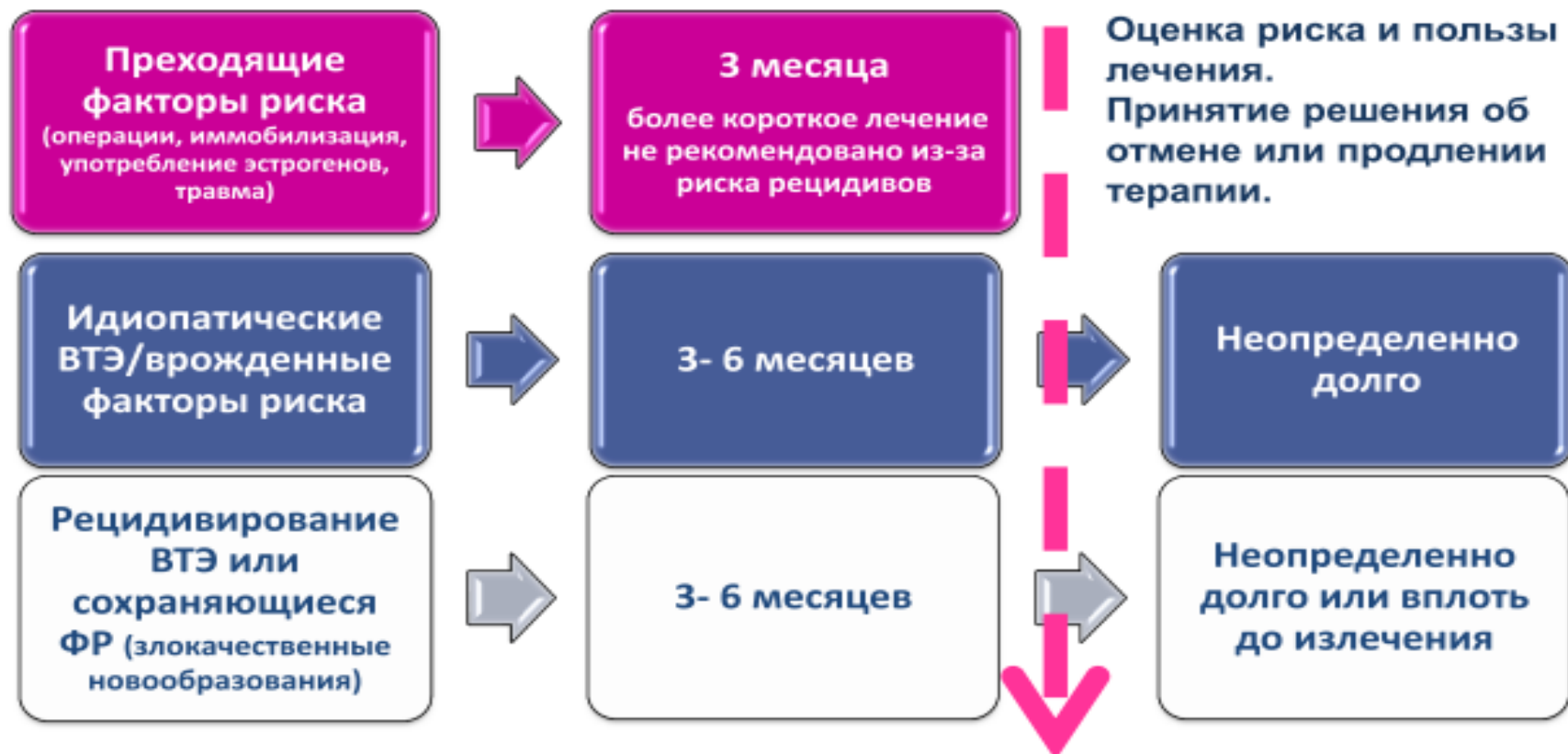
ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

1. Режим монотерапии ривароксабаном может снизить нагрузку на систему здравоохранения и обеспечить хорошо переносимое и высокоэффективное лечение
2. Широкое внедрение ривароксабана в практику ведения пациентов с ТГВ и ТЭЛА может способствовать в дальнейшем улучшению качества их ведения

Ограничения:

В связи с тем, что в этой статье были проанализированы данные, полученные в условиях хорошо контролируемых клинических исследований, условия принятия решения о госпитализации и выписке могут отличаться от реальной клинической практики

Продолжительность антикоагулянтной терапии





ТЭЛА: продленная терапия(ESC 2014)



НОАК должны быть рассмотрены в качестве альтернативы АВК (кроме пациентов с тяжелой почечной недостаточностью) в случае необходимости продленной терапии



НОАК: применение при ВТЭ

	Дабигатран этексилат 	Ривароксабан 
Механизм действия	Прямой ингибитор тромбина	Прямой ингибитор фактора Ха
Пролекарство	Да	Нет
Биодоступность, %	3-7%	80-100
Применение в острый период	Нет	Да
Продленная терапия Кратность приема	2 раза в день	1 раз в день
Прием с пищей	Нет ? ¹	Да
Особые указания при приеме	ДА	Нет
Пути выведения	80% выводится через почки	1/3 - через почки, 2/3 – метаболизируется в печени

Применение Ривароксабана для лечения ВТЭ и профилактики ее рецидивов



Клиренс креатинина	Рекомендуемая дозировка	
	1-3 недели	После 3-х недель
30-49 мл/мин	15 мг 2 раза в день	20 мг 1 раз в день
15-29 мл/мин	15 мг 2 раза в день с осторожностью	20 мг 1 раз в день с осторожностью
< 15 мл/мин	Не рекомендуется	Не рекомендуется

- Продолжительность лечения определяется индивидуально после тщательного взвешивания пользы лечения против риска возникновения кровотечения.
- Ривароксабан не рекомендуется в качестве альтернативы НФГ у пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, а также у пациентов, которые могут нуждаться в проведении тромболизиса или тромбэктомии.

Схема перевода пациентов с АВК на Ривароксабан при лечении ВТЭ и профилактике ее рецидива



*Продолжительность контроля МНО в соответствии с индивидуальным снижением уровня АВК в плазме крови

- ◆ Следует прекратить терапию АВК
- ◆ Назначить ривароксабан, когда международное нормализованное отношение (МНО) достигнет $\leq 2,5$
- ◆ Забор крови нужно делать до приема лекарств!

Клинический случай

- Пациентка В., 74 г. обратилась на прием к семейному врачу по месту жительства с жалобами на появившуюся одышку при незначительной физ.нагрузке, слабость, потерю аппетита.
- В анамнезе комбинированное лечение по поводу Са яичников. 2 курса ПХТ, после чего появились вышеописанные жалобы.

Клинический случай

- Больная госпитализирована в отделение.
- Обследована:
 - По графия ОКГ и СКТ ОГК: периферическое образование нижней доли левого легкого с централизацией. Диссеминированный процесс легких. Медиастинальная лимфаденопатия. Гидроторакс левого легкого и гидроперикард.
 - Изменения в субплевральных отделах нижней доли правого легкого может носить воспалительный характер (нельзя исключить инфарктпневмонию).

Клинический случай

- В общем анализе крови без особенностей.
- УЗИ сердца: Давление в ЛА 26-31 мм.рт.ст. уплотнение стенок аорты, сохраненная ФВ ЛЖ 64%.Склеротические изменения Ао и МК.
- Д-димер 7560 нмоль/л.
- УЗДГ н/конечностей: данных в пользу тромбоза нет. Признаки варикозной болезни н/конечностей.

- Учитывая факторы риска, жалобы, анамнез, данные объективного обследования у пациентки диагностирована тромбоэмболия легочной артерии.

Клинический случай

- Назначена терапия ривароксабан (ксарелто) первые 3 недели 15 мг X 2 раза в день; затем 20 мг в сутки с едой.
- Получала так же симптоматическую терапию.
- На фоне проводимого лечения состояние больной стабилизировалось, показатель Д-димера снизился до 1449 нмоль/л. Больная выписана из отделения.
- Необходимо помнить, что у пациентов высокого риска тромбоэмболических осложнений могут исходно быть высокие значения Д-димера.

Режим монотерапии ривароксабаном при лечении ТГВ и ТЭЛА сокращает длительность пребывания в стационаре

Bonno van Bellen

Hospital Beneficência Portuguesa, São Paulo, Brazil

Luke Bamber

Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany

Francine Correa de Carvalho

Bayer HealthCare, São Paulo, Brazil

Martin Prins

University of Maastricht, Maastricht, The Netherlands

Maria Wang

Bayer HealthCare, Montville, NJ, USA

Anthonie W.A. Lensing

Bayer Pharma AG, Wuppertal, Germany

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

