

Антикоагулантна терапия в острата и продължителна фаза след ДВТ и БТЕ

Доц. д-р Мария Токмакова, дм
Клиника по кардиология
УМБАЛ “Св. Георги” ЕАД
МУ - Пловдив

Годишна честота 100-200/100 000

Рискови фактори за ВТЕ/БЕ

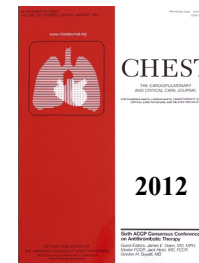
- Хирургична интервенция
- Травма
- Онкологично заболяване и провежданата при него терапия
- Венозна компресия
- Предшествващ ВТЕ
- Фрактура
- Инсулт
- Бременност и следродов период
- Терапия с естрогени
- Средства, стимулиращи еритропоезата
- Остро медицинско заболяване
- Възпалително заболяване на червата
- Нефротичен синдром
- Миелопролиферативни нарушения
- Пароксизмална нощна хемоглобинурия
- Затлъстяване
- Обездвижване
- Централен венозен катетър
- Наследствена или придобита тромбофилия
- Застойна сърдечна недостатъчност
- Инфаркт на миокарда
- Разширени вени
- Напреднала възраст

Видове ВТЕ

- **Провокиран** (70% от всички пациенти)
 - свързан с известни РФ
 - хоспитализация, хирургия, неоплазма, заболяване
 - персистиращи РФ – неоплазма, АФЛС
 - ако РФ са обратими, 2% годишно рецидив след 3м антикоагулантно лечение
- **Непровокиран** (30% от всички пациенти)
 - РФ не могат да бъдат идентифицирани
 - “идиопатичен”
 - 7-10% годишно рецидиви след спиране на АК терапия след 3, 6, 12 или 24 месеца

Kearon C, et al. Blood 2014; 123:1794-1801
Boutitie F, et al. BMJ 2011; 342; d3036

АССР 2012 Лечение на ВТЕ



Фази на антикоагулацията

Начална

Дългосрочна

Разширена

0 до ~7 дена

(~7 дена до 3 месеца) (~3 месеца до непрекъсната)

Парентерално*

Вит. К антагонист или друг клас медикаменти†

* Heparin, HMX, fondaparinux

† HMX, dabigatran, rivaroxaban



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehu283

ПРЕПОРЪКИ НА ESC



Препоръки на Европейското дружество по кардиология за лечение на острия белодробен емболизъм 2014

Работна група на Европейското дружество по кардиология (ESC) по диагностика и лечение на острия белодробен емболизъм

Одобрени от Европейското респираторно дружество (ERS)

Нови аспекти 2014

- (1) Наскоро идентифицирани предразполагащи фактори за венозен тромбоемболизъм
- (2) Опростяване на клиничните предсказващи правила
- (3) Възрастови норми за стойността на D-dimer
- (4) Суб-сегментен БЕ
- (5) Инцидентен, клинично неподозиран БЕ
- (6) Задълбочена стратификация на риска от БЕ с интермедиерен риск
- (7) Започване на лечение с ВКА
- (8) Лечение и вторична профилактика на венозен ТЕ с витамин К независими орални антикоагуланти (НПАК)
- (9) Ефикасност и безопасност на реперфузионното лечение при пациенти с интермедиерен риск
- (10) Ранна дехоспитализация и домашно (амбулаторно) лечение на БЕ
- (11) Осъвременена диагноза и лечение на хронична тромбоемболична белодробна хипертония
- (12) Препоръки за поведение при БЕ и бременност и БЕ и раково заболяване

Конвенционално лечение на ВТЕ

- Нефракциониран хепарин
- Нискомолекулярен хепарин
- Вит. К антагонисти

Парентерална антикоагулация в острата фаза

	Дозировка	Интервал
Еноксапарин	1,0 mg/kg или 1,5 mg/kg ^a	На 12 часа Веднъж дневно ^a
Тинзапарин	175 U/kg	Веднъж дневно ^a
Далтепарин	100 IU/kg ^b или 200 IU/kg ^b	На 12 часа ^b Веднъж дневно ^b
Надропарин ^c	86 IU/kg или 171 IU/kg	На 12 часа Веднъж дневно
Фондапаринукс	5 mg (телесно тегло <50 kg); 7.5 mg (телесно тегло 50–100 kg); 10 mg (телесно тегло >100 kg)	Веднъж дневно

Продължителност най-малко 5 дни и докато INR 2.0-3.0 в два последователни дни

Защо да започваме с хепарин в началото?

- Оценка на функционалния ефект на БЕ върху ДК
 - болни с хронично кардиореспираторно или друго заболяване представлящи се с увеличено ДК следнатоварване биха имали полза от хепарин 5 дни
 - при болни с малки тромбози в съдовете на крайниците или белия дроб, без симптоми, монотерапия с орален АК е достатъчна

Витамин К антагонисти

варфарин, аценокумарол, фенпрокумон

- > 50г “златен стандарт”
- Да се започнат възможно най-рано
- В същия ден, както парентералните АК
- < 60г - 10мг начална доза
- > 60г - 5мг начална доза
- Фармакогенетичен тест за бързо метаболизиране не подобрява качеството на антикоагулацията

Персонализирано лечение с Варфарин

Генетични варианти на 3 гена

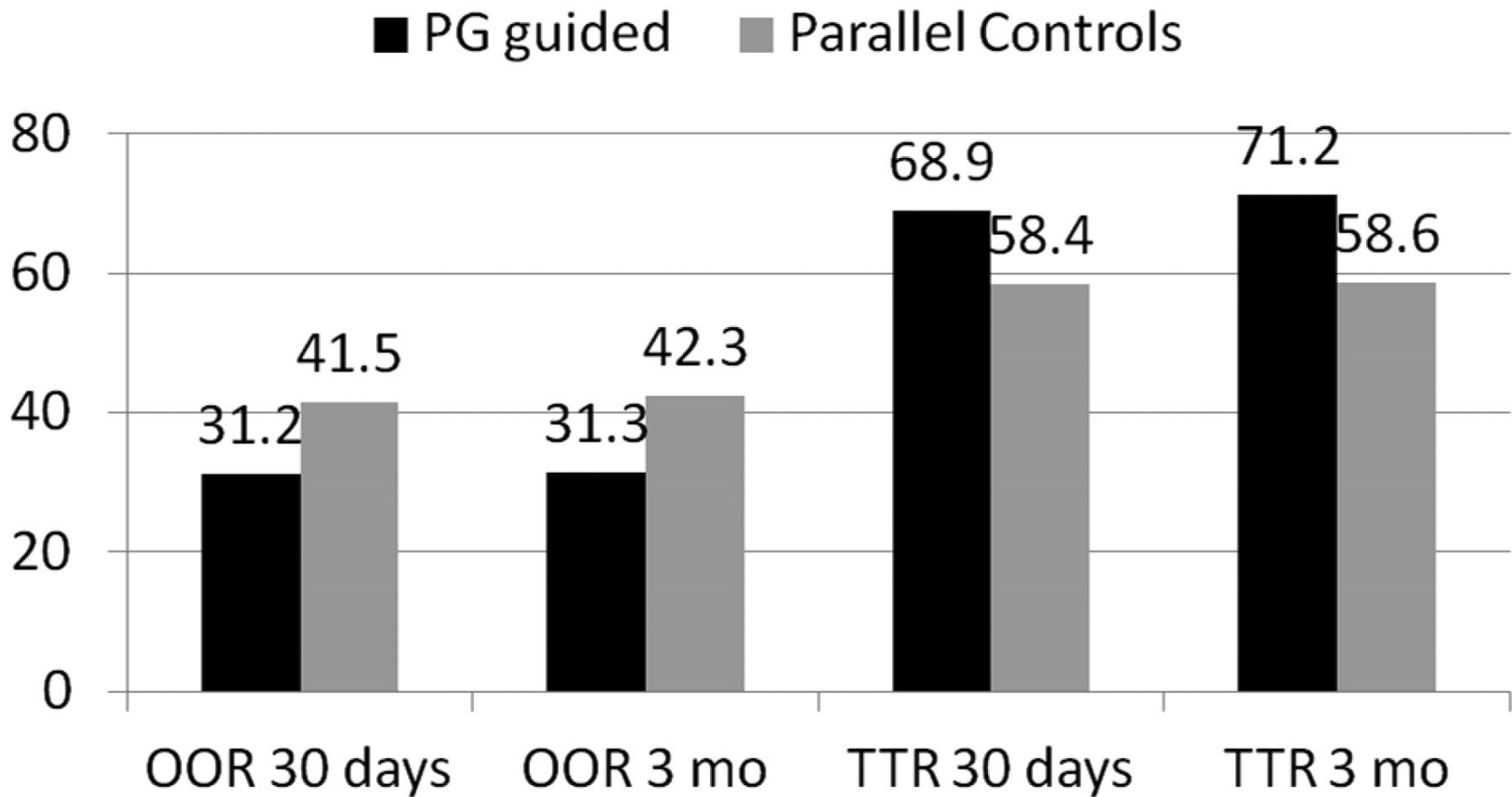
- CYP2C9 – намаляване на ензимната активност = повишен риск от кървене
- VKORC1 - ниска, умерена или висока доза
- CYP4F2

Фармакогенетичен алгоритъм

От 2010г – FDA предлага таблица с различни дози според генотипа

CoumaGen-II

Percentage of OOR INRs and % TTR for PG-guided dosing algorithms and parallel (standard dosing) controls.



Anderson J L et al. Circulation 2012;125:1997-2005

NOACs ↔ ДВТ/БТЕ

- **Остра фаза**

- RE-COVER
- RE-COVER II
- EINSTEIN-DVT
- EINSTEIN-PE
- AMPLIFY
- Hokusai-VTE

- **Продължителна фаза**

- RE-SONATE
- RE-MEDY
- EINSTEIN-EXT
- AMPLIFY-EXT

Нови перорални антикоагуланти

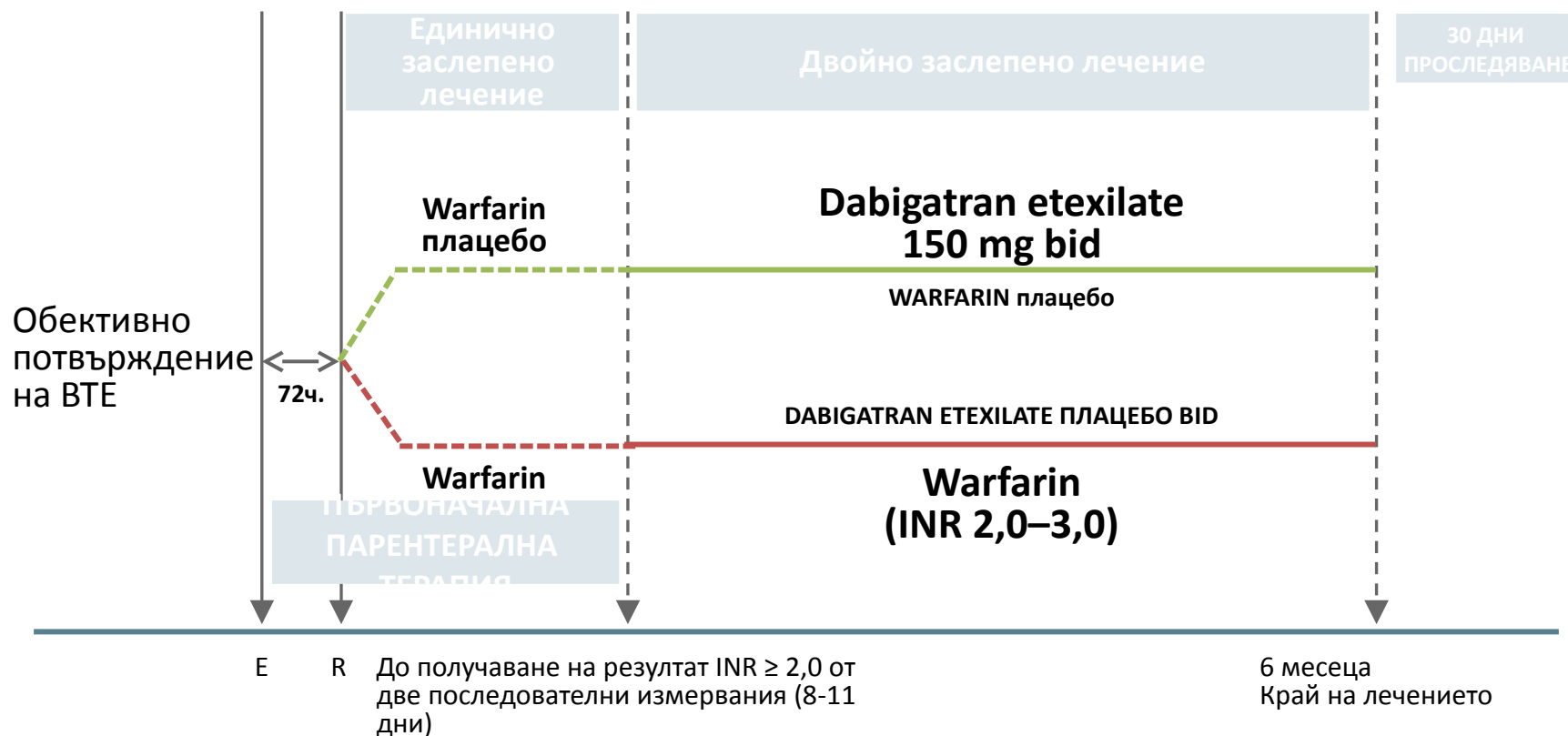
остра фаза

Лекарства	Изпитване	Дизайн	Лечение и дозировка	Продължителност	Пациенти	Критерии за ефикасност (резултати)	Критерии за безопасност (резултати)
Дабигатран	RE-COVER ²⁹³	Двойно-сляпо, двойно-замаскирано	Еноксапарин/дабигатран (150 mg b.i.d.)a vs. еноксапарин/варфарин	6 месеца	2539 пациенти с остър ВТЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,4% с дабигатран vs. 2,1% с варфарин	Голяма хеморагия: 1,6% с дабигатран vs. 1,9% с варфарин
	RE-COVER II ²⁹⁴	Двойно-сляпо, двойно-замаскирано	Еноксапарин/дабигатран (150 mg b.i.d.)a vs. еноксапарин/варфарин	6 месеца	2589 пациенти с остър ВТЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,3% с дабигатран vs. 2,2% с варфарин	Голяма хеморагия: 15 пациенти с дабигатран vs. 22 пациенти с варфарин
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT ²⁹⁵	Открит протокол	Ривароксабан (15 mg b.i.d. за 3 седмици, след което 20 mg o.d.) vs. еноксапарин/варфарин	3, 6 или 12 месеца	3449 patients with acute DVT	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,1% с ривароксабан vs. 3,0% с варфарин	Голяма или CRNM хеморагия: 8,1% с ривароксабан vs. 8,1% с варфарин
	EINSTEIN-PE ²⁹⁶	Открит протокол	Ривароксабан (15 mg b.i.d. за 3 седмици, след което 20 mg o.d.) vs. еноксапарин/варфарин	3, 6, или 12 месеца	4832 пациенти с остър БЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,1% с ривароксабан vs. 1,8% с варфарин	Голяма или CRNM хеморагия: 10,3% с ривароксабан vs. 11,4% с варфарин
Аликсабан	AMPLIFY ²⁹⁷	Двойно-сляпо, двойно-замаскирано	Аликсабан (10 mg b.i.d. за 7 дни, след което 5 mg b.i.d.) vs. Еноксапарин/варфарин	6 месеца	5395 пациенти с остра ДВТ и/или БЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 2,3% с аликсабан vs. 2,7% с варфарин	Голяма хеморагия: 0,6% с аликсабан vs. 1,8% с варфарин
Едоксабан	Edoxaban Hokusai-VTE ²⁹⁸	Двойно-сляпо, двойно-замаскирано	НМХ/едоксабан (60 mg o.d.; 30 mg o.d. при креатининов клирънс 30–50 ml/min или Телесно тегло <60 kg) vs. НФХ или НМХ/варфарин	Вариабилен, 3–12 месеца	8240 пациенти с остра ДВТ и/или БЕ	Рекурентен ВТЕ или фатален БЕ: 3,2% с едоксабан vs. 3,5% с варфарин	Голяма или CRNM хеморагия: 8,5% с едоксабан vs. 10,3% с варфарин

RE-COVER/RE-COVER II:

Дизайн на изпитването

E = включване | R = рандомизация



- Schulman S et al. New Engl J Med

Рецидивиращ симптоматичен ВТЕ и смъртни случаи, свързани с ВТЕ

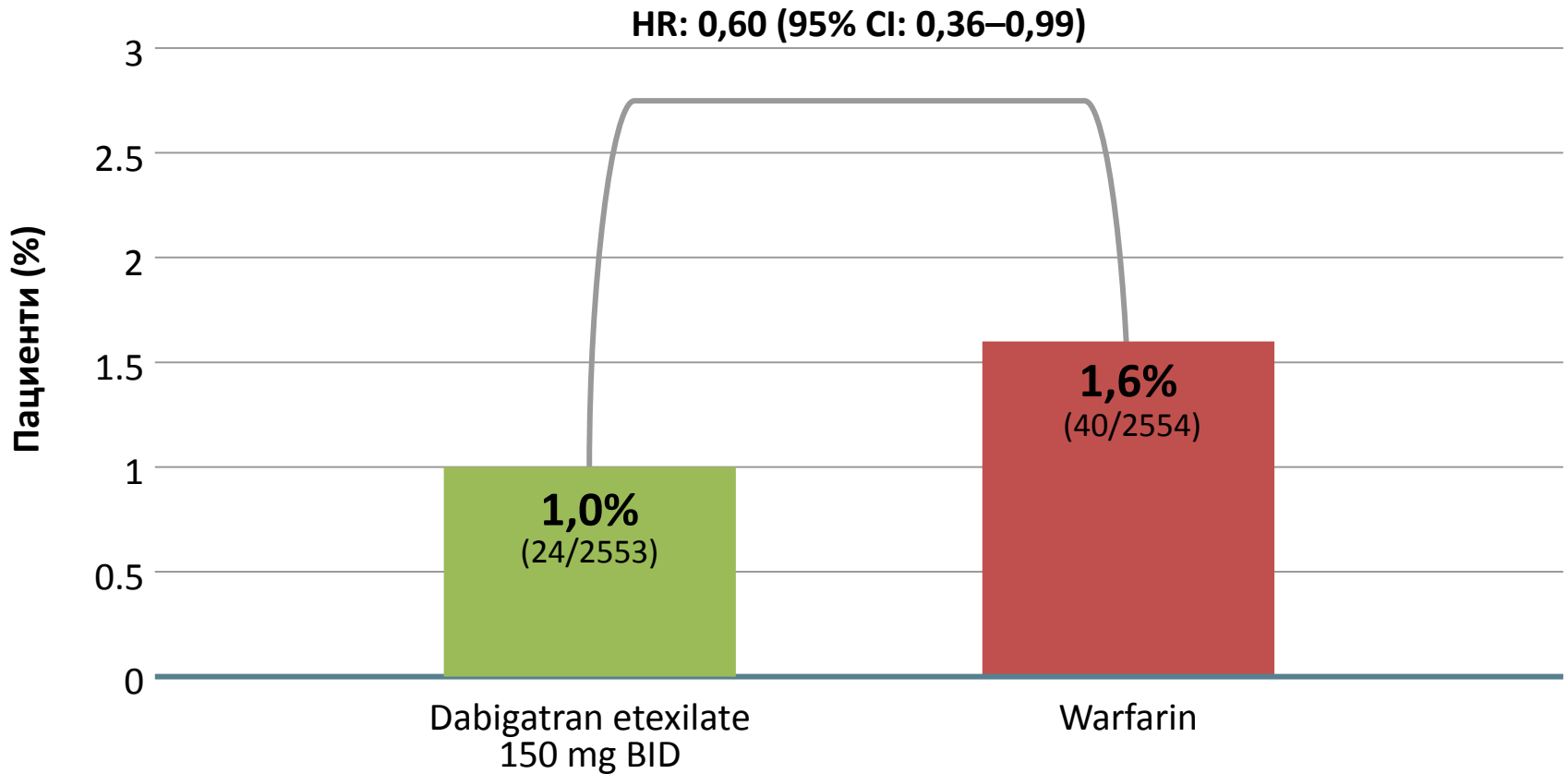
DABIGATRAN Е НЕ ПО-МАЛКО ЕФИКАСЕН ОТ WARFARIN ЗА ПРОФИЛАКТИКА НА РЕЦИДИВИРАЩ СИМПТОМАТИЧЕН ВТЕ ИЛИ ВТЕ С ЛЕТАЛЕН ИЗХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ С ДВТ И/ИЛИ БЕ

	Dabigatran 150 mg BID n/N (%)	Warfarin n/N (%)	HR (95% CI) Разлика в риска(95% CI)
Обобщени данни	60/2553 (2,4)	55/2544 (2,2)	1,09 (0,76–1,57)
RE-COVER™	30/1274 (2,4)	27/1265 (2,1)	1,10 (0,65–1,84) 0,4% (–0,8–1,5) p<0,001 (не по-малка ефикасност)
RE-COVER™ II	30/1279 (2,3)	28/1289 (2,2)	1,08 (0,64–1,80) 0,2% (–1,0–1,3) p<0,001 (не по-малка ефикасност)

- Schulman S et al. New Engl J Med

Масивно кървене

ЗНАЧИМО ПО-НИСКО ПРИ DABIGATRAN В СРАВНЕНИЕ С WARFARIN

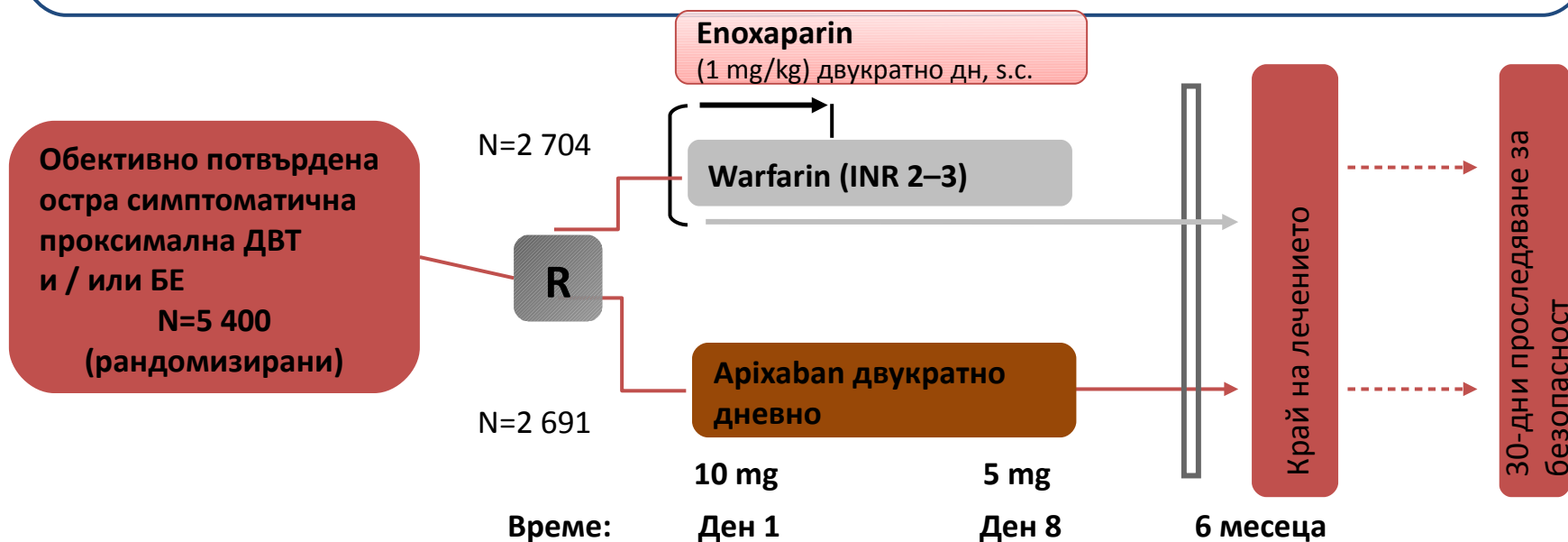


- Епизоди на кървене от започването на

AMPLIFY: Дизайн на проучването

Рандомизирано, двойно сляпо, с активна контрола, non-inferiority проучване

Да сравни ефикасността и безопасността на аrixaban, приложен самостоятелно, спрямо стандартна антикоагулантна терапия (енохараин/warfarin) за 6 месеца при пациенти с остра симптоматична ДВТ и/или БЕ



Групиране, базирано на ДВТ и БЕ; таргет за рандомизация 2/3 ДВТ и 1/3 БЕ

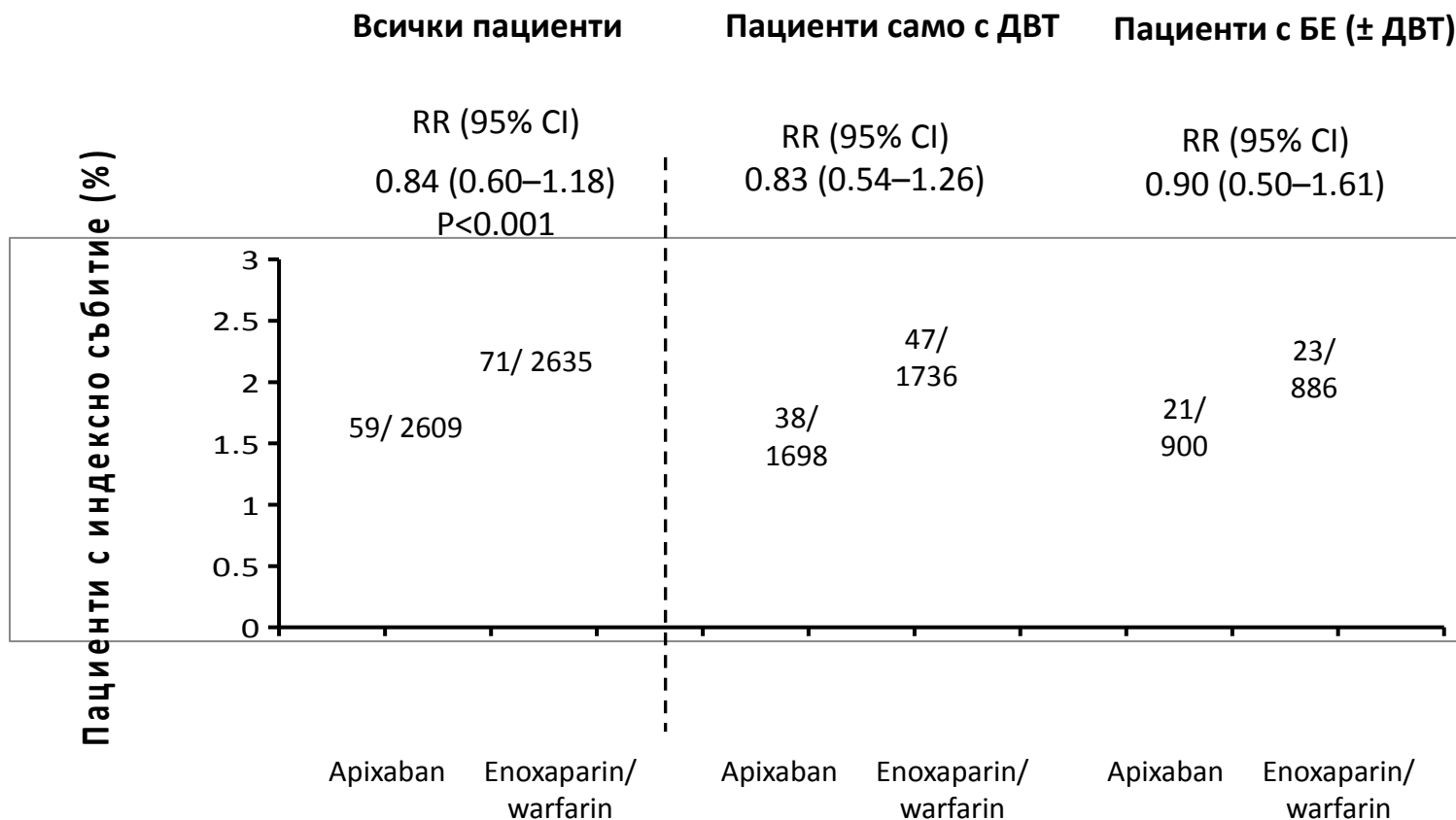
ДВТ – дълбока венозна тромбоза; БЕ, - белодробен емболизъм

s.c., подкожно; INR, international normalised ratio

Agnelli et al. *N Engl J*

AMPLIFY

Аpixaban демонстрира сравнима ефикасност спрямо
 еnoxaparin/warfarin
Рецидивиращ ВТЕ или ВТЕ-свързана смъртност

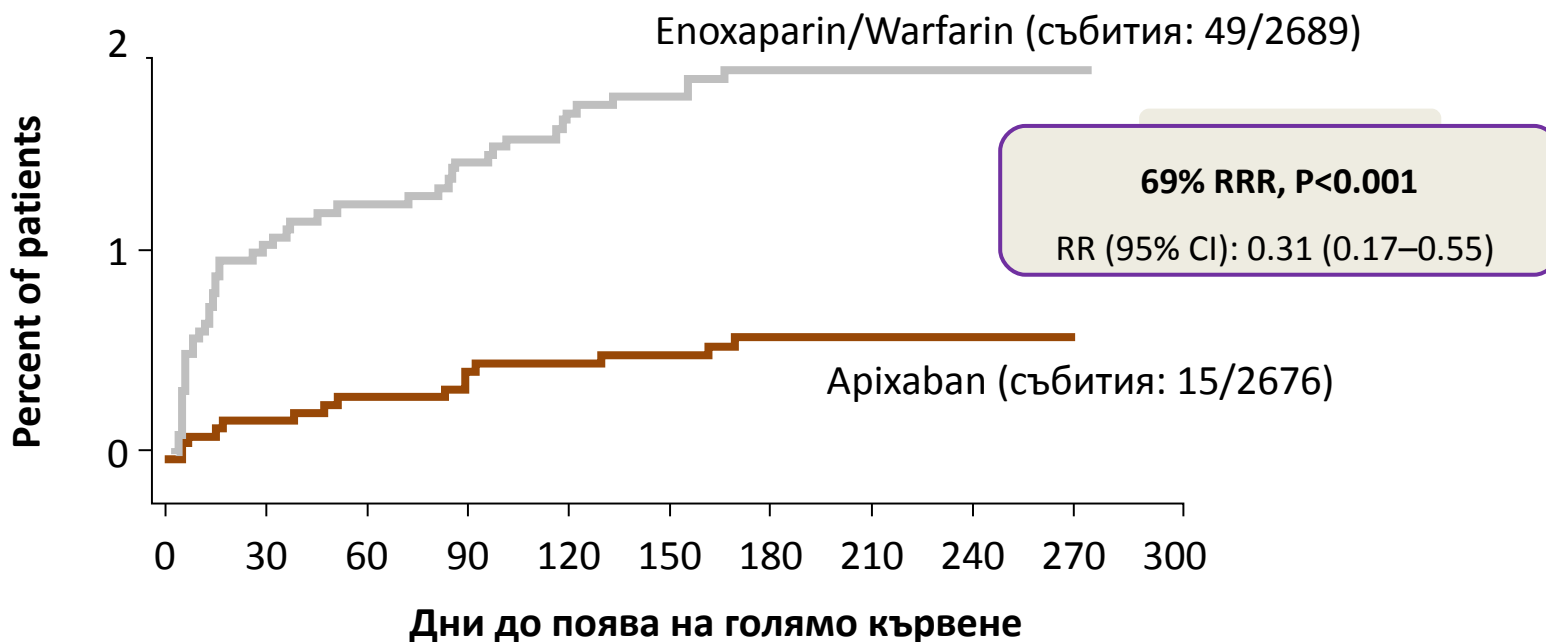


CI, доверителен интервал; RR, относителен риск; RRR, релативна редукция на риска,

ВТЕ - венозен тромбемболизъм, ДВТ - дълбока венозна тромбоза; БЕ, - белодробен емболизъм

Agnelli et al. N Engl J

AMPLIFY: Голямо кървене



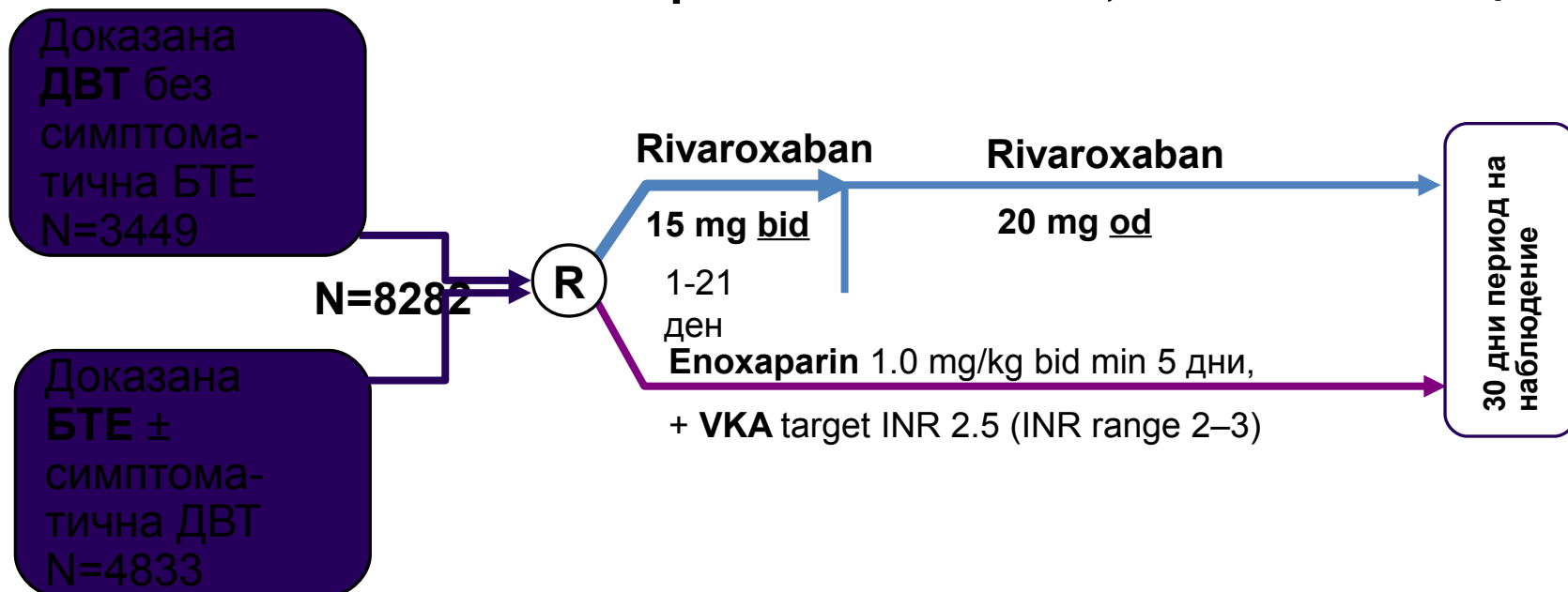
Брой пациенти в риск

Apixaban	2676	2519	2460	2409	2373	2339	61	4	1	0	0
Eno/war	2689	2488	2426	2383	2339	2310	43	3	1	1	0

- Agnelli *et al.* *N Engl J*

EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE

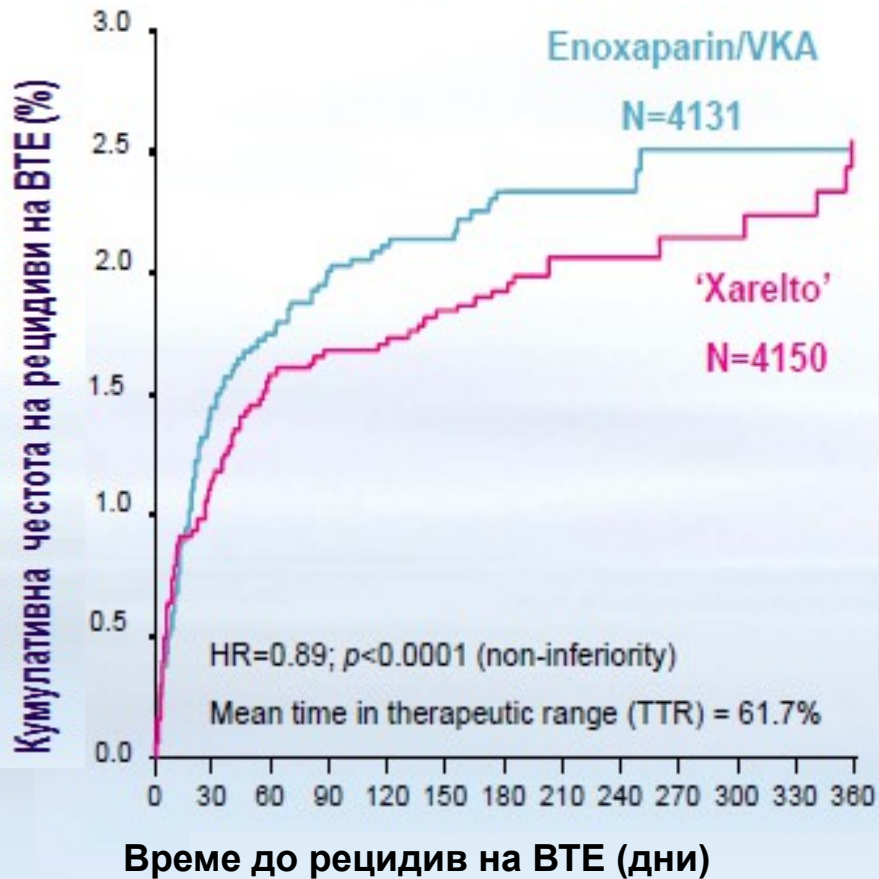
Срок на лечение: 3, 6 или 12 месеца



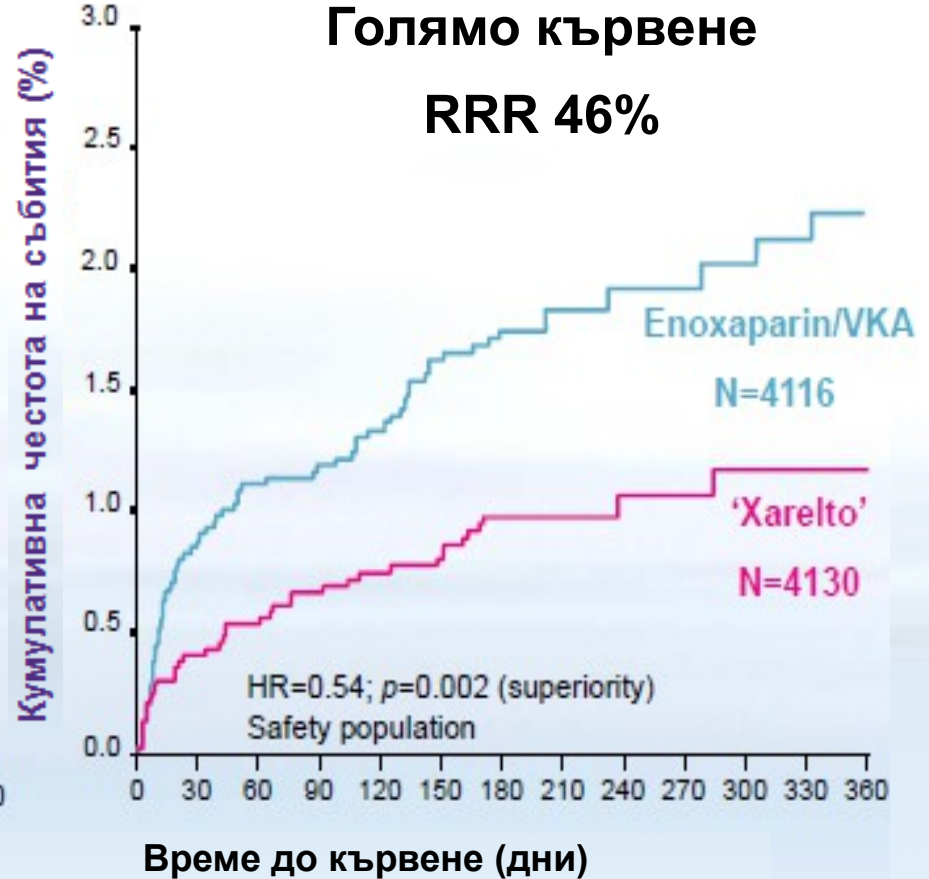
The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499–510
The EINSTEIN-PE Investigators. *N Engl J Med* 2012;366:1287–97

EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE

Ефикасност



Безопасност



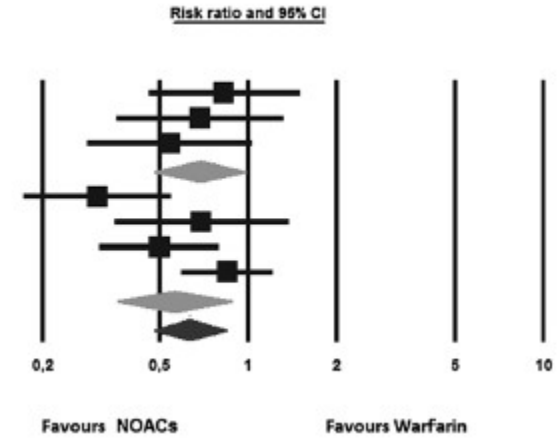
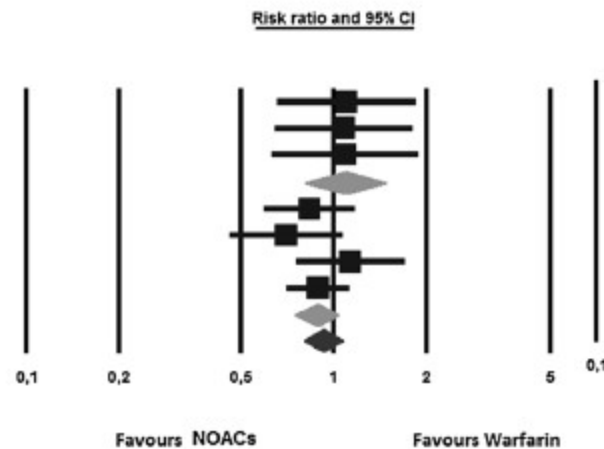
New oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism: are they safer than vitamin K antagonists? A meta-analysis of the interventional trials

Lorenzo Loffredo · Ludovica Perri ·
Maria Del Ben · Francesco Angelico ·
Francesco Violi

Рекурентен ВТЕ

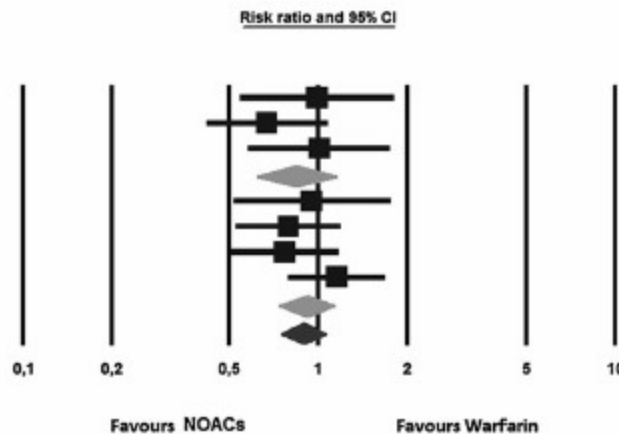
Голямо кървене

Study name	Statistics for each study				Events / Total	
	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	NOACs	Warfarin
RECOVER	1,105	0,661	1,848	0,703	30 / 1273	27 / 1266
RECOVER II	1,080	0,649	1,797	0,768	30 / 1279	28 / 1289
THRIVE III	1,091	0,630	1,890	0,755	26 / 1240	24 / 1249
	1,092	0,807	1,477	0,568	86 / 3792	79 / 3804
AMPLIFY	0,835	0,594	1,174	0,300	59 / 2676	71 / 2689
EINSTEIN	0,701	0,460	1,068	0,098	36 / 1731	51 / 1718
EINSTEIN-PE	1,134	0,759	1,693	0,540	50 / 2419	44 / 2413
HOKUSAI	0,891	0,706	1,124	0,332	130 / 4118	146 / 4122
	0,882	0,751	1,035	0,123	275 / 10944	312 / 10942
	0,924	0,802	1,065	0,274	361 / 14736	391 / 14746



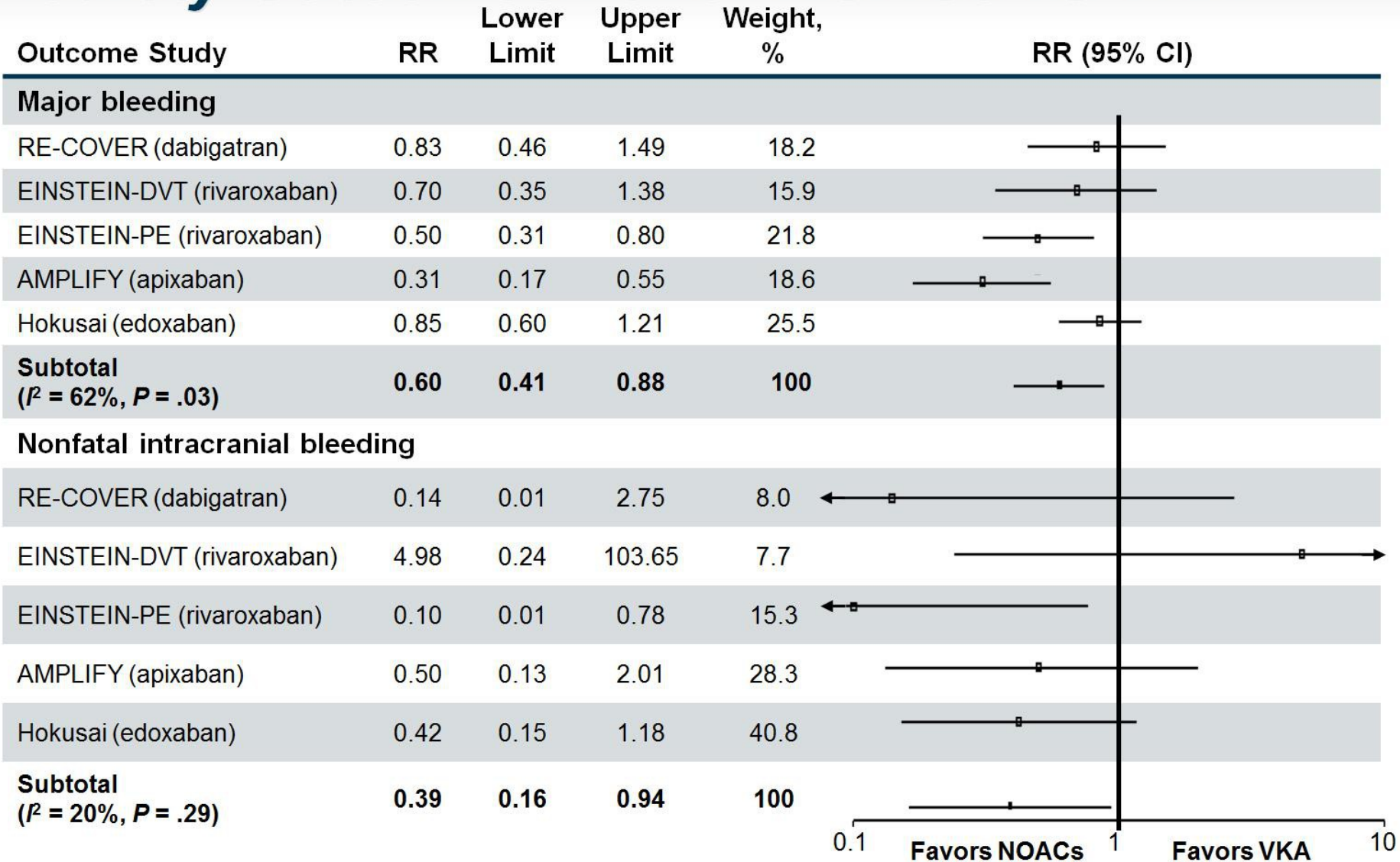
Смърт по всяка причина

Study name	Statistics for each study				Events / Total	
	Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	NOACs	Warfarin
RECOVER	0,993	0,545	1,809	0,982	21 / 1274	21 / 1265
THRIVE III	0,672	0,419	1,076	0,098	28 / 1240	42 / 1249
RECOVER II	1,008	0,582	1,745	0,978	25 / 1279	25 / 1289
	0,845	0,621	1,149	0,283	74 / 3793	88 / 3803
HOKUSAI	0,953	0,518	1,756	0,878	20 / 4118	21 / 4122
AMPLIFY	0,792	0,528	1,189	0,261	41 / 2676	52 / 2689
EINSTEIN	0,770	0,507	1,170	0,220	38 / 1731	49 / 1718
EINSTEIN-PE	1,157	0,796	1,682	0,444	58 / 2419	50 / 2413
	0,912	0,735	1,131	0,401	157 / 10944	172 / 10942
	0,889	0,746	1,061	0,192	231 / 14737	260 / 14745



Meta-analysis VTE Studies

Safety Outcomes Favor NOACs vs VKA



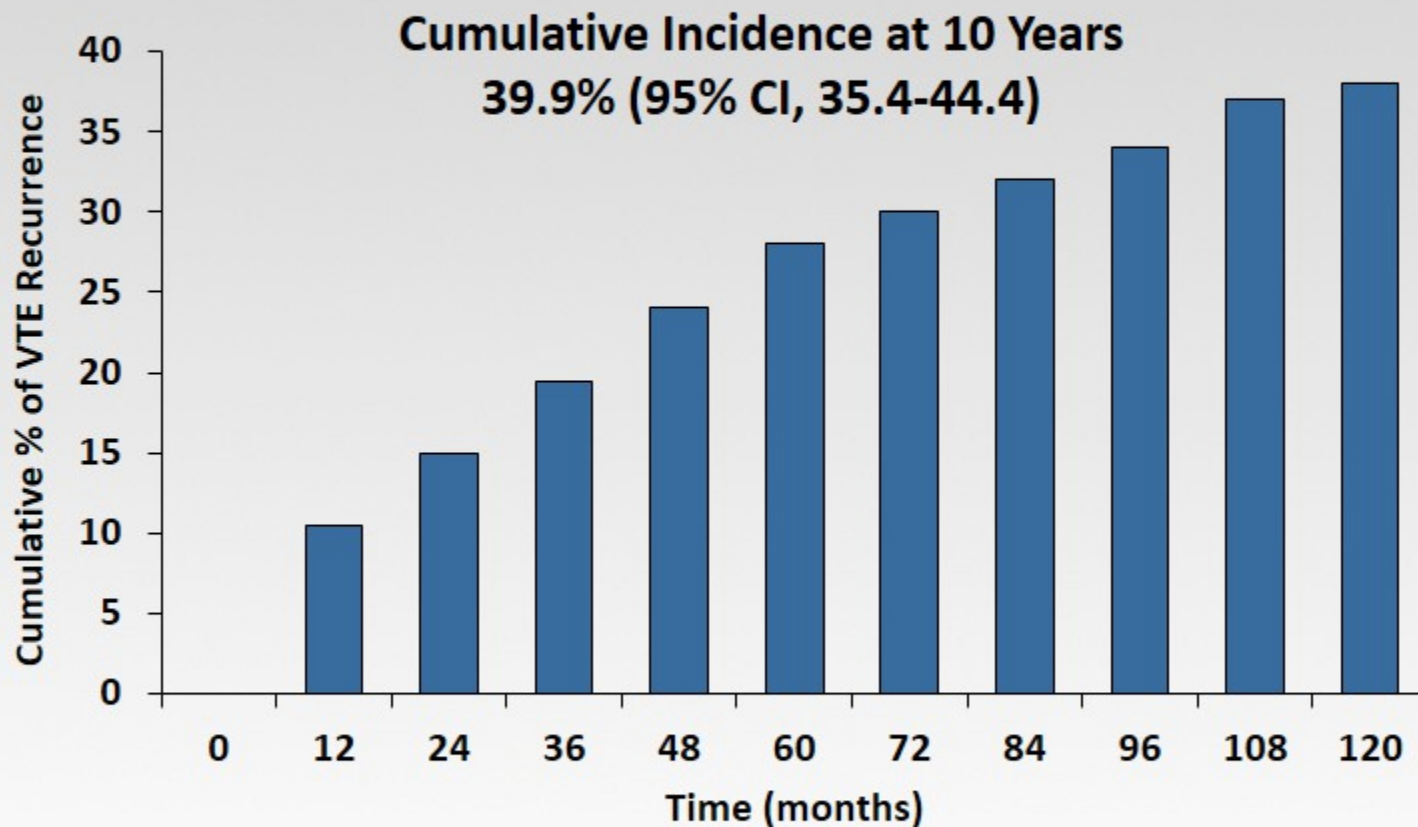
Препоръки за антикоагулация в острата фаза

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b	Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
БЕ с шок или хипотония (висок риск)			БЕ без шок или хипотония (среден или нисък риск)^d		
Антикоагулация: комбинация от парентерално лечение					
Препоръчва се интравенозната антикоагулация с НФХ да започне незабавно при пациенти с високорисков БЕ.	I	C	Препоръчва се неотложно започване на парентерална антикоагулация в хода на диагностичното уточняване при пациенти с висока или средна клинична вероятност за БЕ.	I	C
Препоръчва се тромболитична терапия	I	B	НМХ или фондапаринукс е препоръчваната форма на парентерална антикоагулация в острата фаза при повечето пациенти.	I	A
Хирургична пулмонална емболектомия се препоръчва при пациенти с противопоказания за или неуспешна тромболиза. ^d	I	C	Успоредно с парентералната антикоагулация се препоръчва с ВКАс прицелна стойност на INR 2,5 (диапазон 2,0–3,0).	I	B
Перкутанно катетър-насочено лечение трябва да се обсъди като алтернатива на хирургичната пулмонална емболектомия при пациенти с противопоказания за пълнодозова или неуспешна системна тромболиза. ^d	IIa	C			

Препоръки за антикоагулация в острата фаза - NOACs

Антикоагулация: нови перорални антикоагуланти		
Като алтернатива на комбинацията от парентерален антикоагулант и ВКА се препоръчва антикоагулация с ривароксабан (15 mg два пъти дневно за 3 седмици, последвани от 20 mg веднъж дневно).	I	B
Като алтернатива на комбинацията от парентерален антикоагулант и ВКА се препоръчва антикоагулация с апиксабан (10 mg два пъти дневно за 7 дни, последвани от 5 mg два пъти дневно).	I	B
Като алтернатива на лечението с ВКА след парентералната антикоагулация в острата фаза се препоръчва приложение на дабигатран (150 mg два пъти дневно или 110 mg два пъти дневно при пациенти >80 години или при пациенти провеждащи лечение с верапамил).	I	B ^e
Като алтернатива на лечението с ВКА след парентералната антикоагулация в острата фаза се препоръчва приложение на едоксабан*.	I	B
Новите перорални антикоагуланти (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, едоксабан) не се препоръчват при пациенти с тежко бъбречно нарушение. ^f	III	A

Риск от рецидив на ВТЕ след преустановяване на Варфарин при болни с идиопатичен ВТЕ



CI = confidence interval

Клинични изпитвания върху удължено лечение на ВТЕ

Проучване	Активно средство ^а	Контрола	Дизайн	Очаквана редукция	Срок на лечението	Бр. включени пациенти	Честота на ВТЕ в контролната група	Редукция на риска от рекурентен ВТЕ	Голяма или CRNM хеморагия в активната група
RE-SONATE ³⁷⁰	Дабигатран 150 mg b.i.d. ^с	Плацебо	За превъзходство	70%	6 месеца	1343	5.6%	92%	5.3%
RE-MEDY ³⁷⁰	Дабигатран 150 mg b.i.d. ^с	Варфарин (INR 2–3)	За немалостойност	Абсолютно нарастване, <2.8	18–36 месеца	2856	1.3%	Рискова разлика, 0.38% vs. ВКА	5.6% (vs. 10.2% в рамото с варфарин)
EINSTEIN Ext ²⁹⁵	Ривароксабан 20 mg дневно	Плацебо	За превъзходство	70%	6–12 месеца	1196	7.1%	82%	6.0%
AMPLIFY Ext ³⁷¹	Апиксабан 5.0 mg b.i.d	Плацебо	За превъзходство	41%	12 месеца	2486	8.8%	80%	4.2%
	Апиксабан 2.5 mg b.i.d. ^д							81%	3.0%
WARFASA ³⁶⁸	Аспирин	Плацебо	За превъзходство	40%	≥24 месеца	402	11.2% ^б	40%	1.0% ^б
ASPIRE ³⁶⁹	Аспирин	Плацебо	За превъзходство	30%	4 години (реално 27 месеца)	822	6.5% ^б	26%	1.7% ^б

Препоръки за продължителност на антикоагулацията след БЕ

Препоръки	Клас ^a	Ниво ^b
При пациенти с БЕ, който се дължи на преходен (обратим) фактор, се препоръчва антикоагулация в продължение на 3 месеца.	I	B
При пациенти с непровокиран БЕ се препоръчва перорална антикоагулация за минимум 3 месеца	I	A
Удължена перорална антикоагулация трябва да се обсъди при пациенти с първи епизод на непровокиран БЕ и нисък хеморагичен риск.	IIa	B
Антикоагулация с неопределена продължителност се препоръчва при пациенти с повторен епизод на непровокиран БЕ.	I	B
Ривароксабан (20 mg веднъж дневно), дабигатран (150 mg два пъти дневно или 110 mg два пъти дневно при пациенти >80 години или на лечение с верапамил) или апиксабан (2,5 mg два пъти дневно) трябва да се обсъди като алтернатива на ВКА (с изключение на пациенти с тежко бъбречно увреждане), ако е необходимо удължено антикоагулантно лечение. ^d	IIa	B ^e

При пациенти получаващи удължена антикоагулация отношението риск-полза подлежи на регулярна преоценка.	I	C
При пациенти, които отказват да вземат или не са в състояние да понесат каквато и да е форма на перорална антикоагулация, за удължена вторична профилактика на ВТЕ да се има предвид аспирин.	IIb	B
При пациенти с БЕ и карцином трябва да се обсъди подкожен НМХ в съобразени с телесното тегло дози през първите 3–6 месеца.	IIa	B
При пациенти с БЕ и карцином трябва да се обсъди удължена антикоагулация (след първите 3–6 месеца) за неопределено време или до излекуването на карцинома.	IIa	C

VTE - сравнение на NOACs

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Edoxaban
Започва се веднага след поставяне на диагнозата VTE	Не	Да	Да	Не
Доза (дневна)	Два пъти	Един път	Два пъти	Един път
Бъбречен клиърънс	80 %	33 %	25 %	35 %
Ефикасност vs warfarin	еднаква	еднаква	еднаква	еднаква
Безопасност vs warfarin	по-добра	по-добра	по-добра	по-добра
Антидот	няма	няма	няма	няма
ESC препоръка – клас, ниво	IB	IB	IB	IB