

# Dabigatran etexilate – нови перспективи в лечението и профилактиката на ДВТ

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

# Обща честота/разпространение на ДВТ/БЕ

Честотата и разпространението са високи и се очаква да се повишават

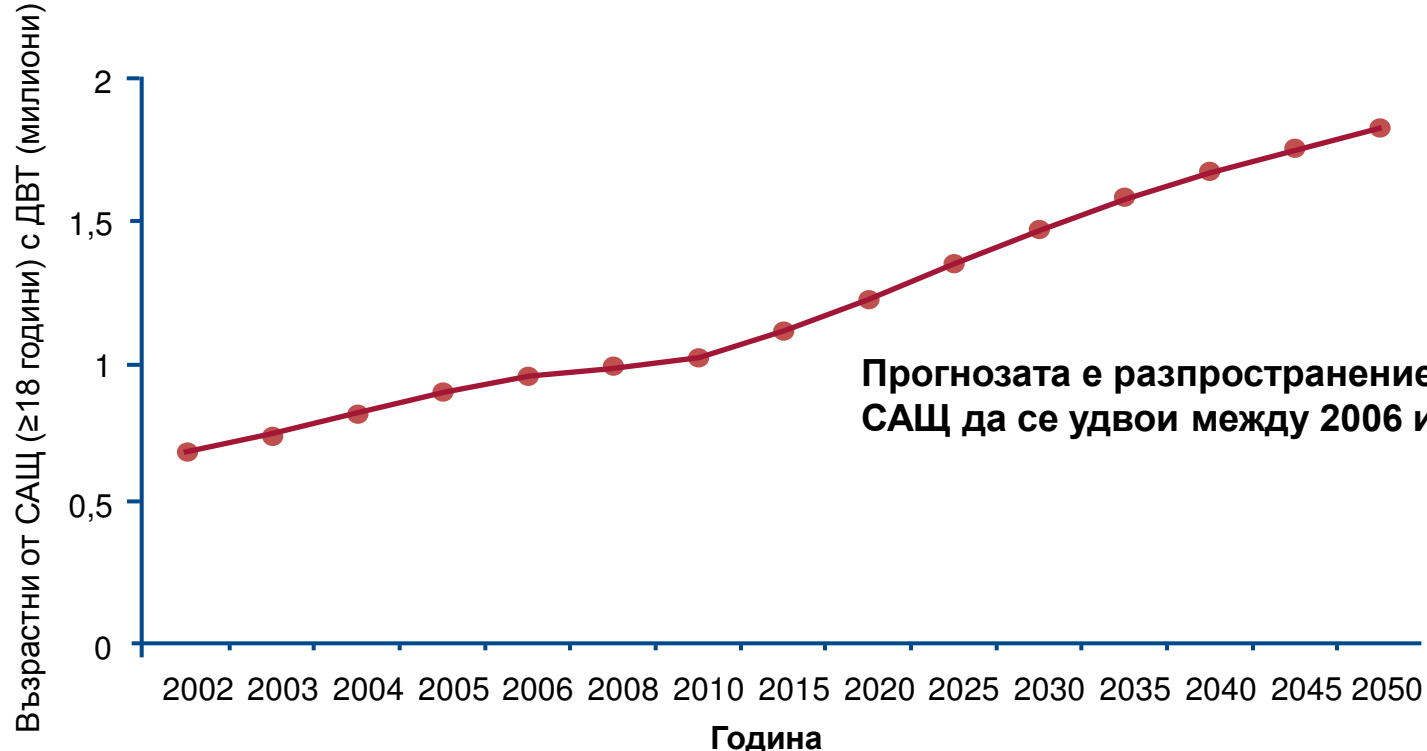


>750 000 случаи на ВТЕ годишно<sup>1</sup>

DE, ES, FR, IT, SE, UK



>900 000 случаи на ВТЕ годишно<sup>2</sup>



DE = Германия; ES = Испания; IT = Италия, SE = Швеция; UK = Великобритания; USA = Съединени американски щати;

ВТЕ = венозен тромбемболизъм

1. Cohen AT et al. Thromb Haemost. 2007;98:756-64; 2. Roger VL et al. Circulation 2012;125:e2-220;

3. Deitelzweig SB et al. Am J Hematol 2011;86:217-20

# Честотата на ВТЕ нараства с възрастта



# ДВТ и БТЕ в България

## Брой на пациенти с ДВТ

Между **10 000 и 16 000** регистрирани пациенти годишно.

(Л. Гроздински, М. Станкев и кол. 2007, А. Андреев, 2009)

## Брой пациенти с БТЕ

Около **10 000** регистрирани пациенти, от които при **5 500** изходът е смъртоносен.

(Л. Гроздински, М. Станкев и кол. 2007, А. Андреев, 2009)

## Брой пациенти с ДВТ и БТЕ

**Половината** от ДВТ причиняват БТЕ

(Л. Гроздински, М. Станкев и кол. 2007)

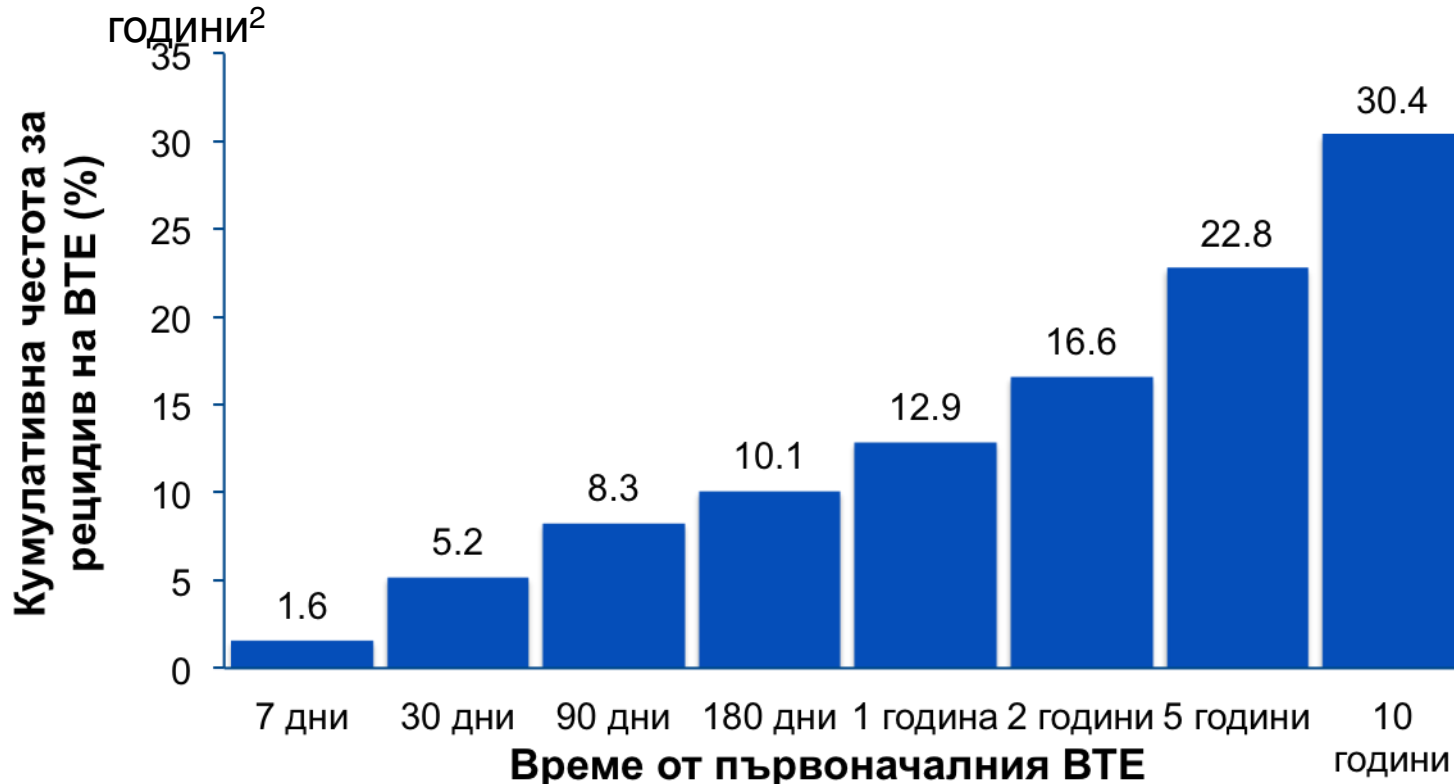
**80-90%** от ДВТ водят до развитие на БТЕ

(А. Андреев, 2009)

# Риск от рецидив

При пациентите с анамнеза за ВТЕ съществува повишен риск от по-нататъшни събития

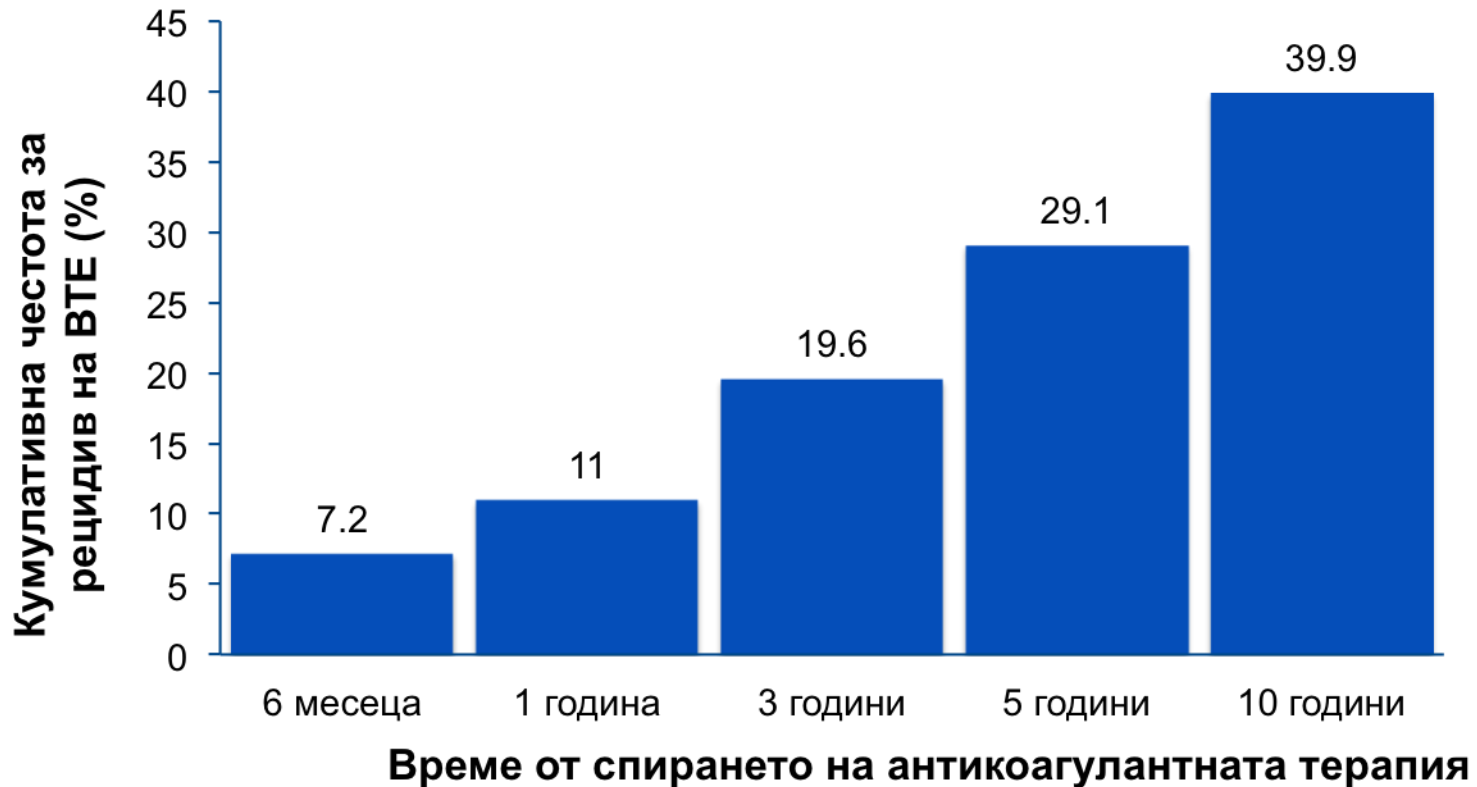
- При пациентите с предшестващ ВТЕ съществува **40 пъти по-висок риск** от рецидив спрямо риск от първоначален ВТЕ при други индивиди<sup>1</sup>
  - Почти една трета от пациентите получават рецидив в рамките на 10 години<sup>2</sup>



# Риск от рецидив

Неадекватното лечение може да повиши процента на рецидиви

След спиране на антикоагулантната терапия рецидивите са 40% за 10 год<sup>1</sup>



# Рискови фактори

## Брой на рисковите фактори, предразполагащи към ВТЕ

Рискът се повишава с броя на съществуващите рискови фактори

<ul style="list-style-type: none"><li>• Хирургична интервенция</li><li>• Травма</li><li>• Онкологично заболяване и провежданата при него терапия</li><li>• Венозна компресия</li><li>• Предшествващ ВТЕ</li><li>• Фрактура</li><li>• Инсулт</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Бременност и следродов период</li><li>• Терапия с естрогени</li><li>• Средства, стимулиращи еритропоезата</li><li>• Остро медицинско заболяване</li><li>• Възпалително заболяване на червата</li><li>• Нефротичен синдром</li><li>• Миелопролиферативни нарушения</li><li>• Пароксизмална нощна хемоглобинурия</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Затлъстяване</li><li>• Обездвижване</li><li>• Централен венозен катетър</li><li>• Наследствена или придобита тромбофилия</li><li>• Застойна сърдечна недостатъчност</li><li>• Инфаркт на миокарда</li><li>• Разширени вени</li><li>• Напреднала възраст</li></ul>
---	--	---

# Дългосрочни последици

ДВТ/БЕ може да доведе до сериозни дългосрочни последици

Рецидив на ВТЕ

Посттромботичен синдром

Венозни язви

Хронична тромбоемболична белодробна хипертония

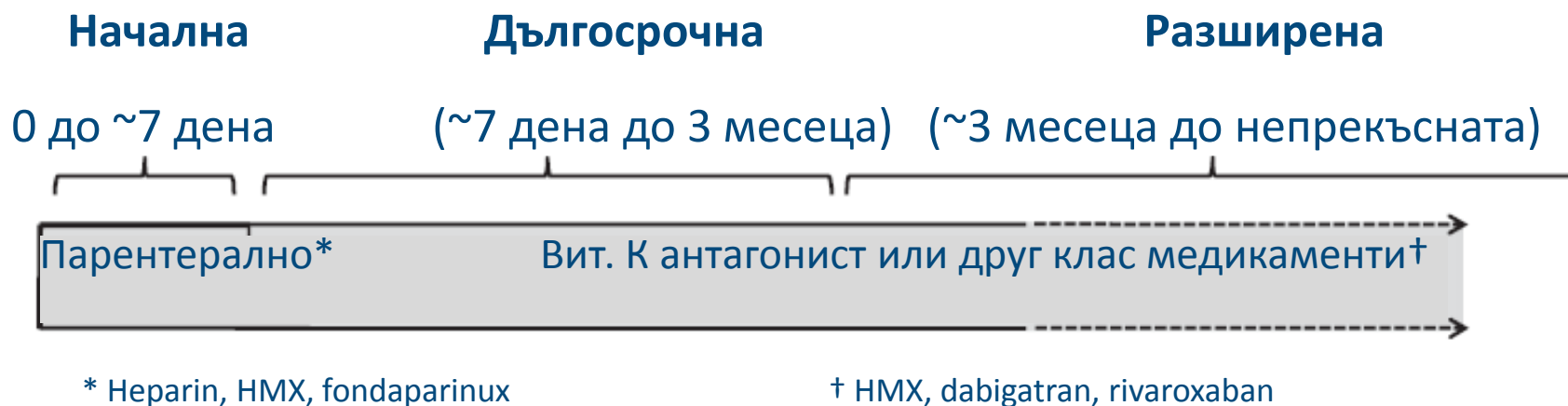
Свързано със значима заболеваемост и/или смъртност



# АССР 2012 Лечение на ВТЕ

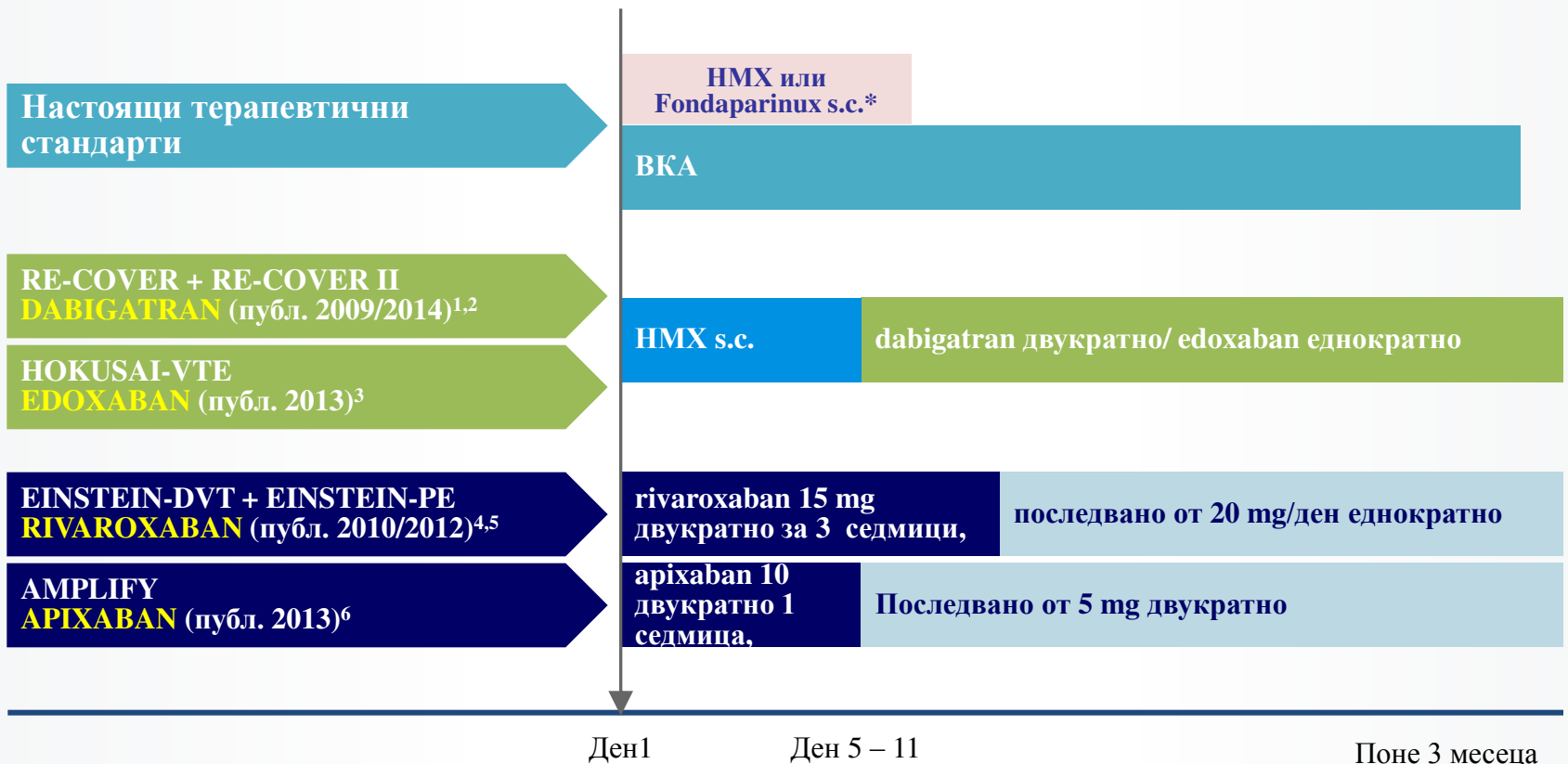


## Фази на антикоагулацията



# ВТЕ

## Медикаменти и терапевтични стратегии

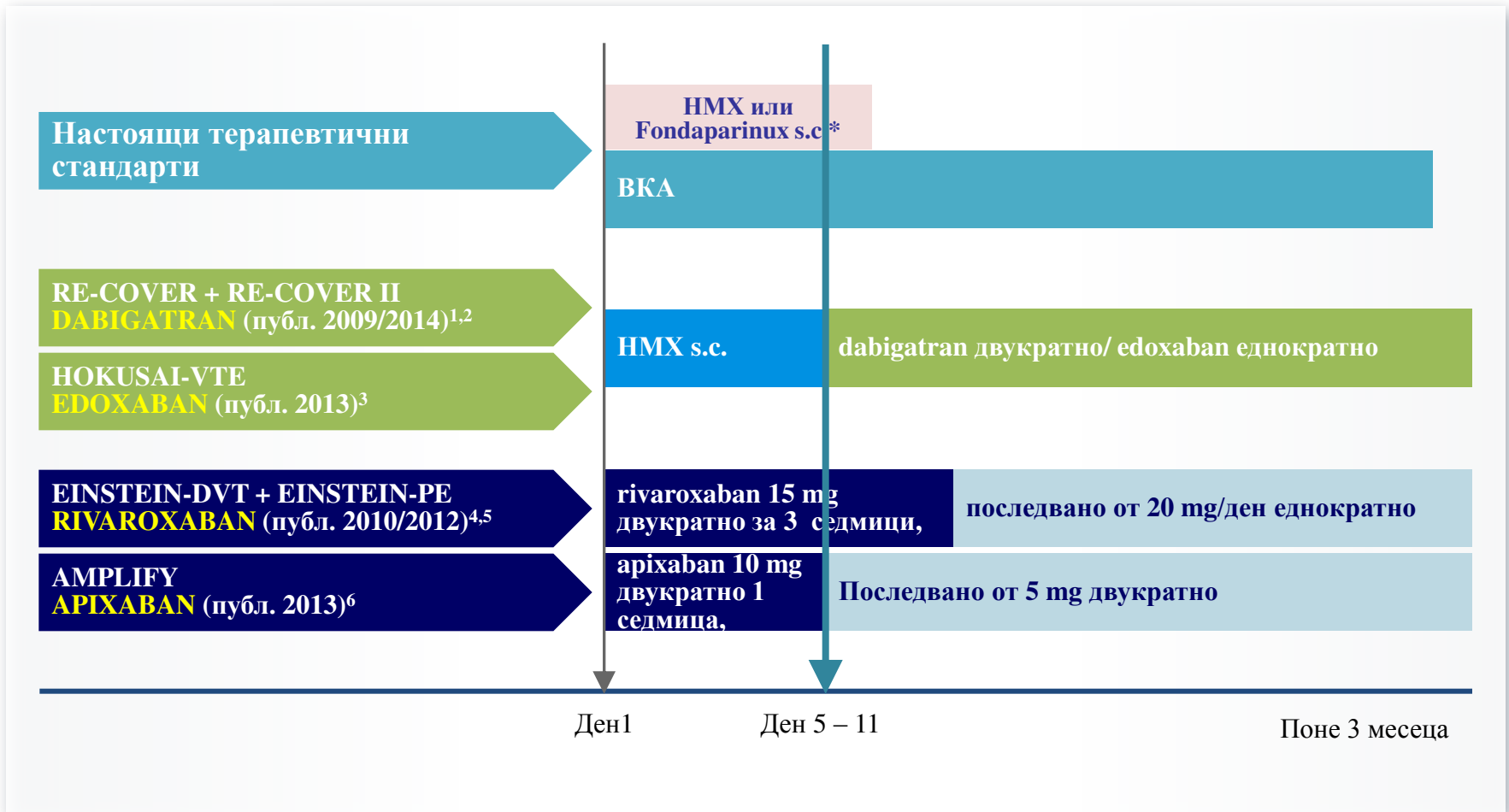


Или НФХ или fondaparinux

1. Schulman S et al. N Engl J Med 2009;361:2342–52; 2. Schulman S et al. Circulation 2014; 129:764–72
- Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–15; 4. EINSTEIN Investigators. N Engl J Med 2010;363:2499–2510;
5. EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med 2012;366:1287–97; 6. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013;369:799–808

# ВТЕ

## Медикаменти и терапевтични стратегии

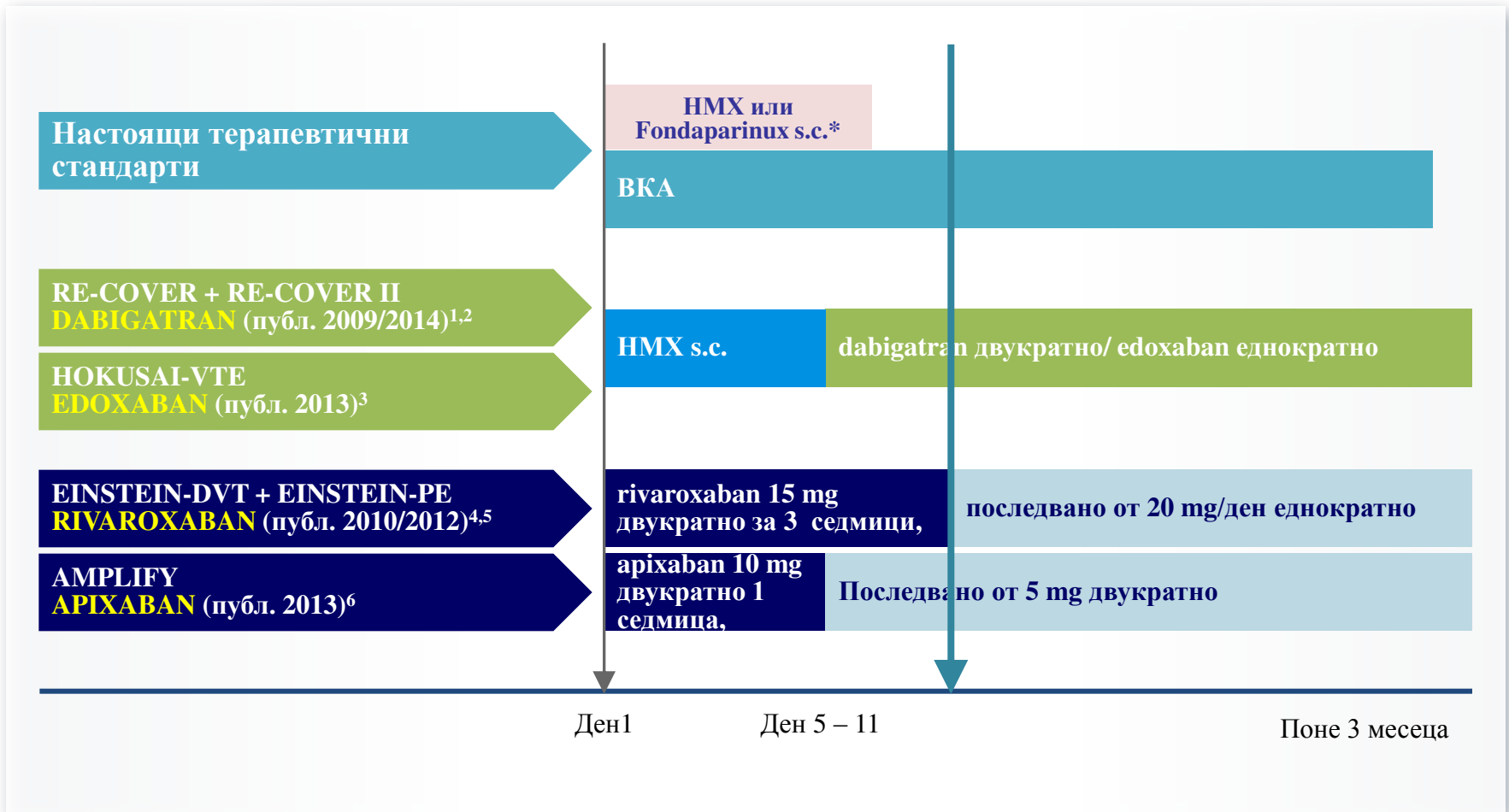


Или НФХ или fondaparinux

1. Schulman S et al. N Engl J Med 2009;361:2342–52; 2. Schulman S et al. Circulation 2014; 129:764–72
3. The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–15; 4. EINSTEIN Investigators. N Engl J Med 2010;363:2499–2510;
5. EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med 2012;366:1287–97; 6. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013;369:799–808

# ВТЕ

## Медикаменти и терапевтични стратегии

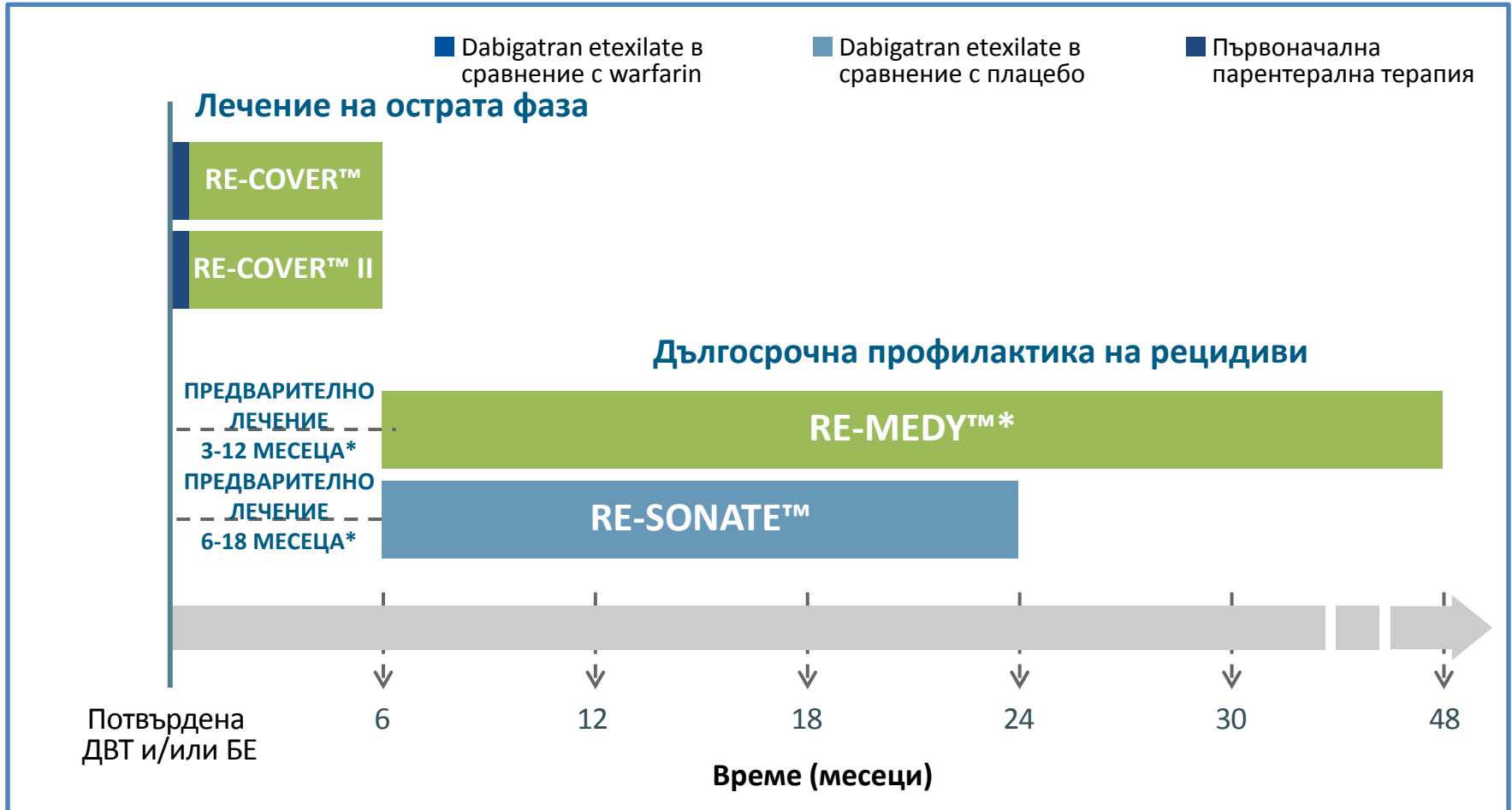


Или НФХ или fondaparinux

1. Schulman S et al. N Engl J Med 2009;361:2342–52; 2. Schulman S et al. Circulation 2014; 129:764–72
3. The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013;369:1406–15; 4. EINSTEIN Investigators. N Engl J Med 2010;363:2499–2510;
5. EINSTEIN-PE Investigators. N Engl J Med 2012;366:1287–97; 6. Agnelli G et al. N Engl J Med 2013;369:799–808

# Dabigatran etexilate:

## ПРОГРАМА ЗА КЛИНИЧНИ РАЗРАБОТКИ ПРИ ДВТ/БЕ

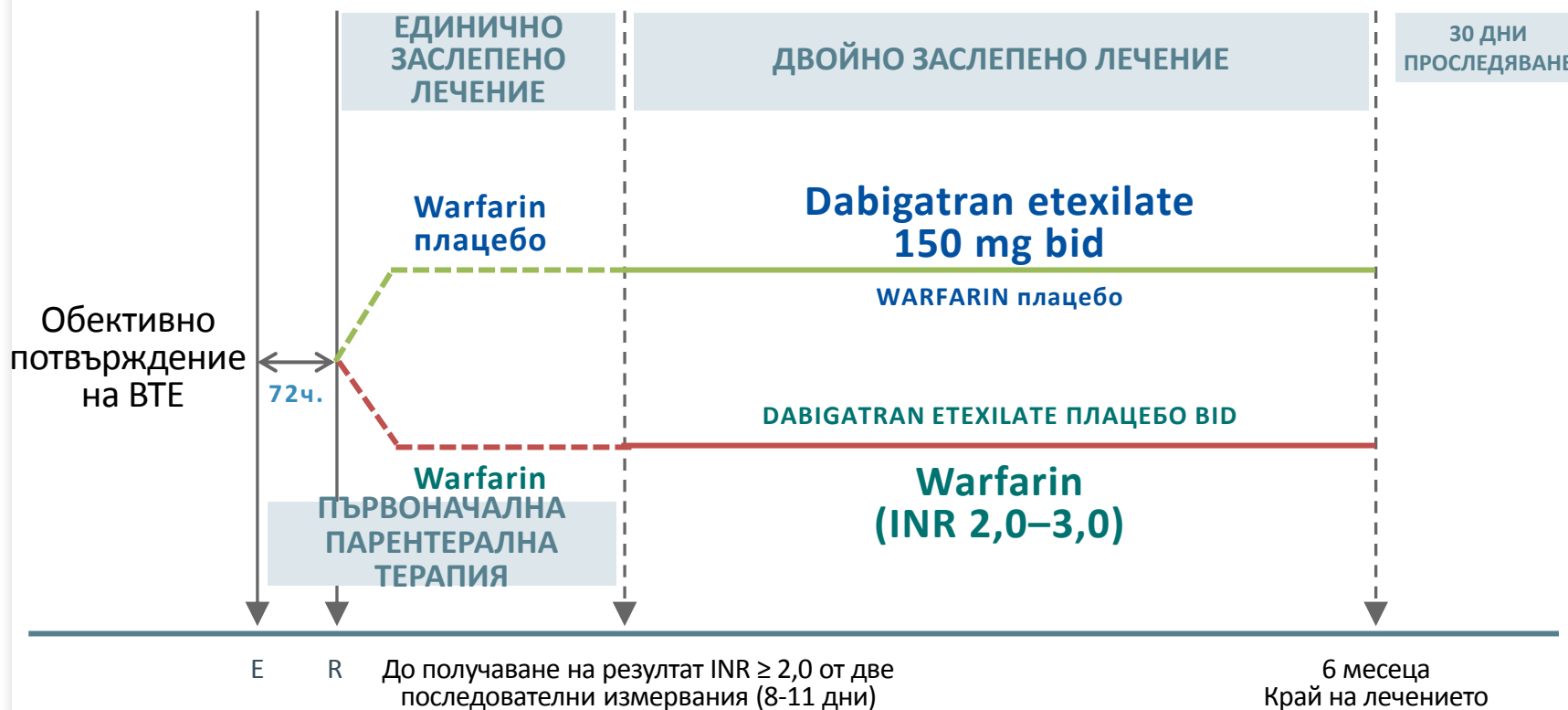


\*Първи протокол на RE-MEDY™, 3-6 месеца предварително лечение, след това 18 месеца приложение на изпитваното лекарство; изменението позволява 3-12 месеца предварително лечение, след това до 36 месеца приложение на изпитваното лекарство

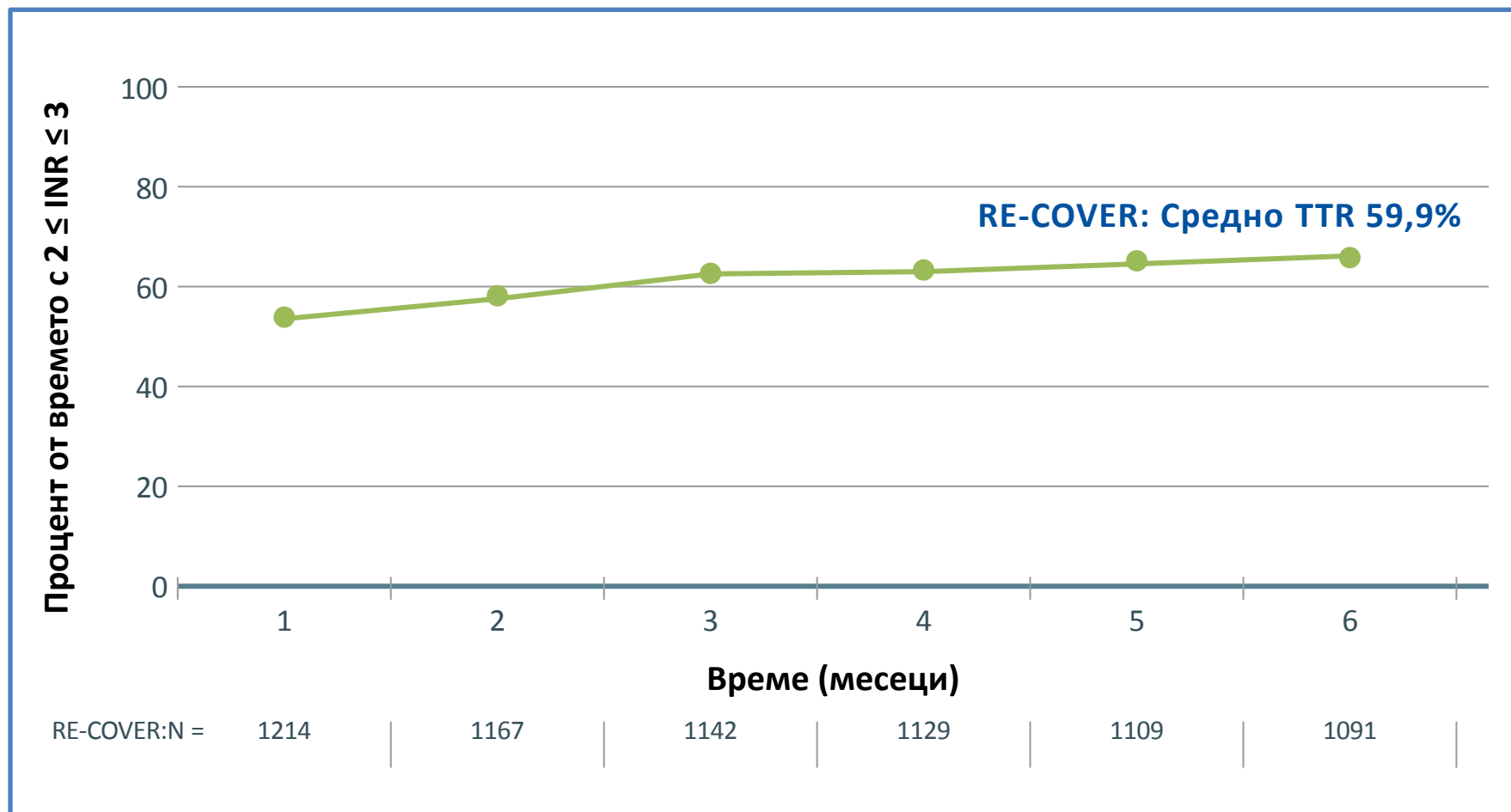
# RE-COVER/RE-COVER II:

## Дизайн на изпитването

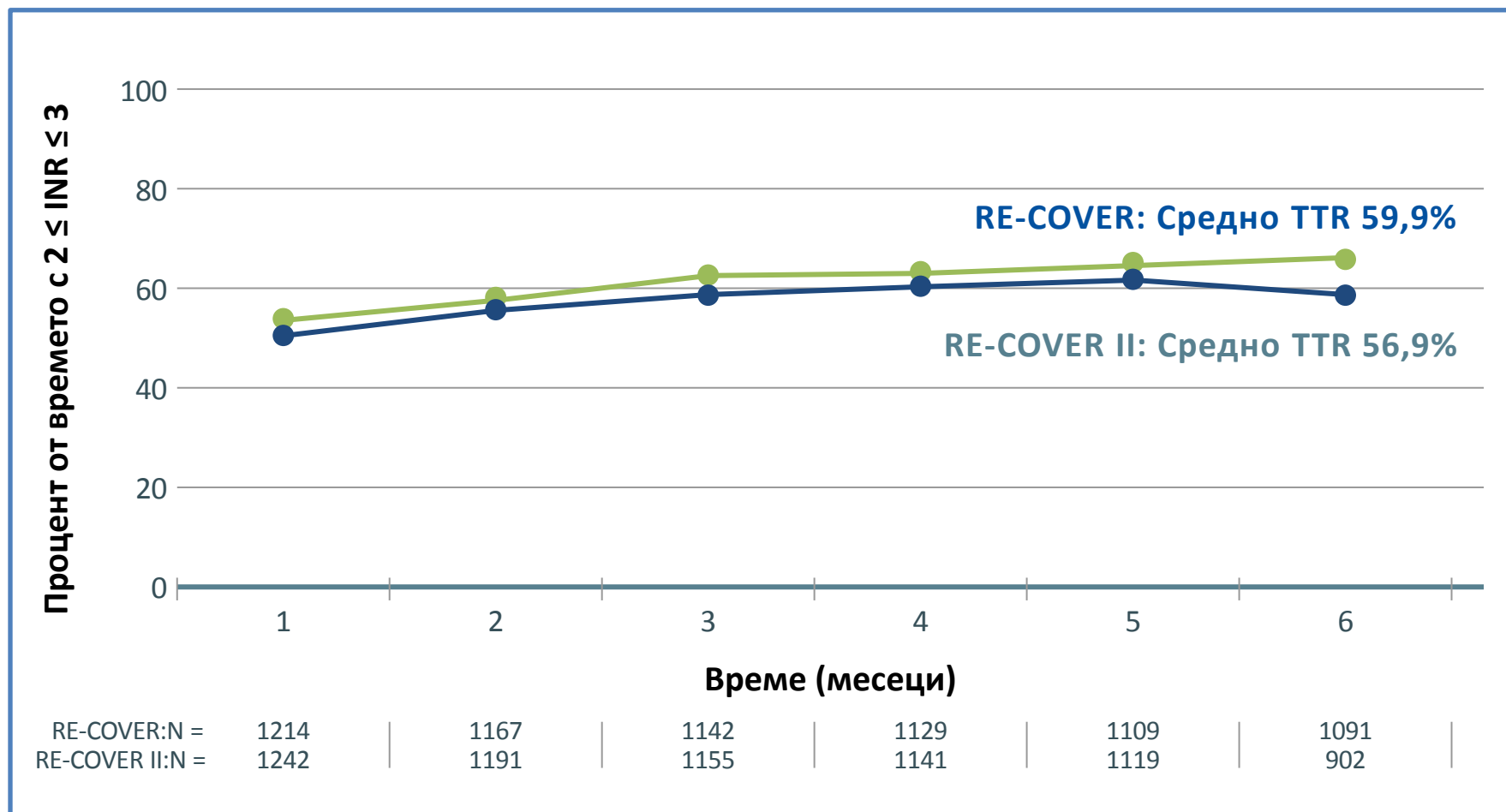
E = включване | R = рандомизация



# TTR (средно) с течение на времето



# TTR (средно) с течение на времето





RE-COVER / RE-COVER II

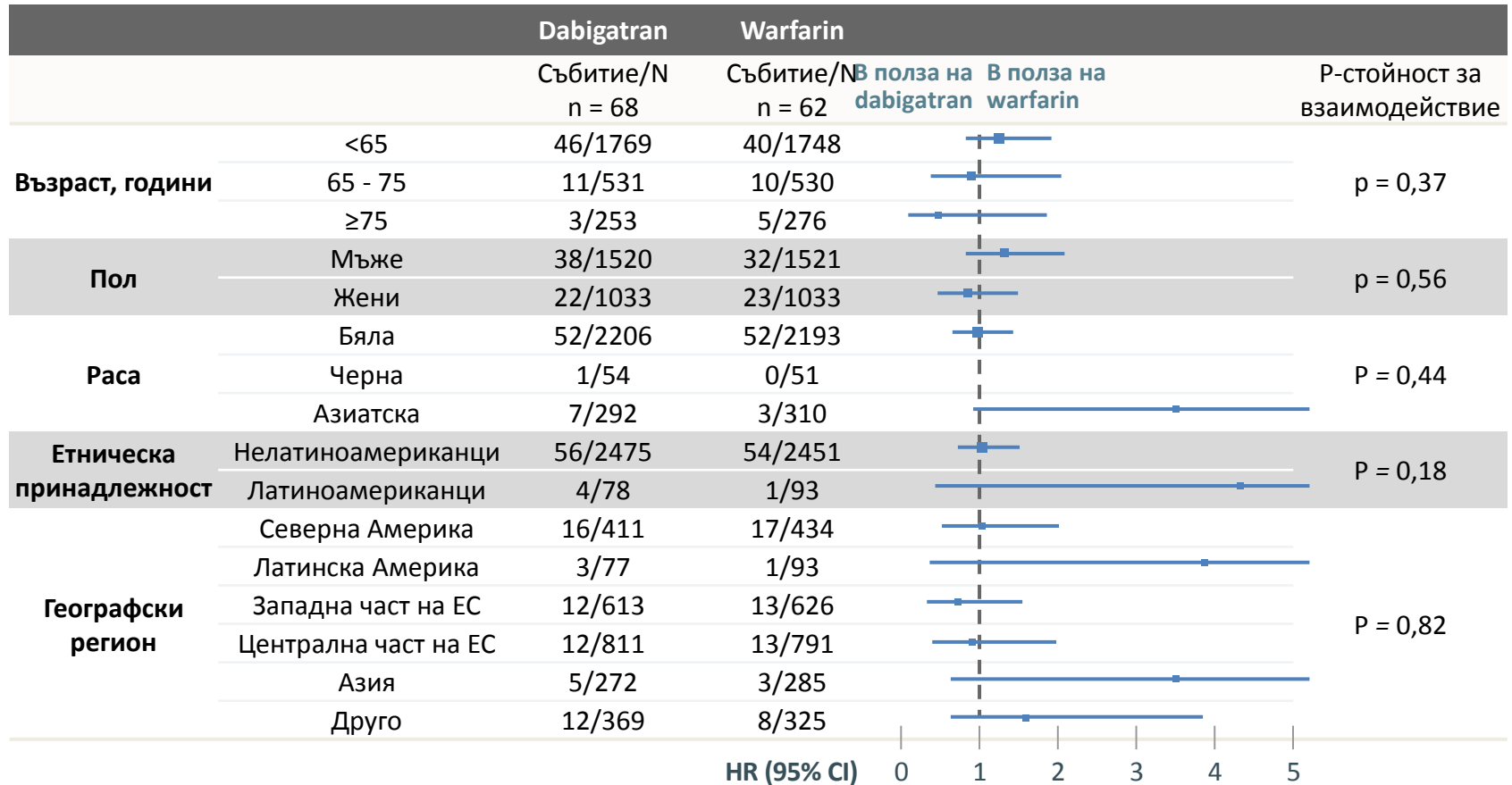
РЕЗУЛТАТИ ЗА ЕФИКАСНОСТ

# Рецидивиращ симптоматичен ВТЕ и смъртни случаи, свързани с ВТЕ

	Dabigatran 150 mg BID n/N (%)	Warfarin n/N (%)	HR (95% CI) Разлика в риска (95% CI)
<b>Обобщени данни</b>	60/2553 (2,4)	55/2544 (2,2)	1,09 (0,76–1,57)
<b>RE-COVER™</b>	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)
<b>RE-COVER™ II</b>	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)

**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**

# Риск от рецидивиращ ВТЕ



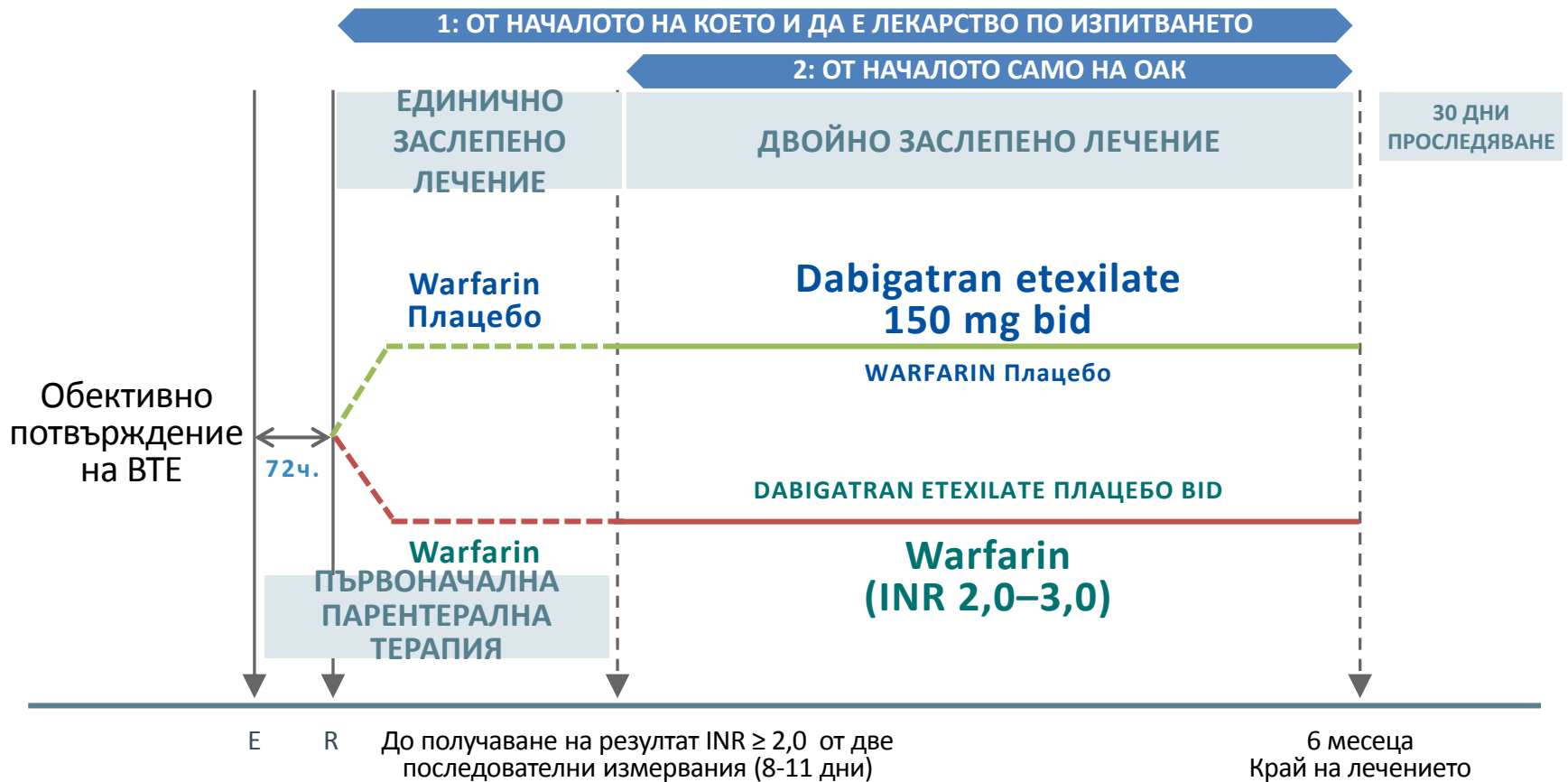
**НЕ СА УСТАНОВЕНИ ЗНАЧИМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

# RE-COVER / RE-COVER II

РЕЗУЛТАТИ, СВЪРЗАНИ С БЕЗОПАСНОСТТА

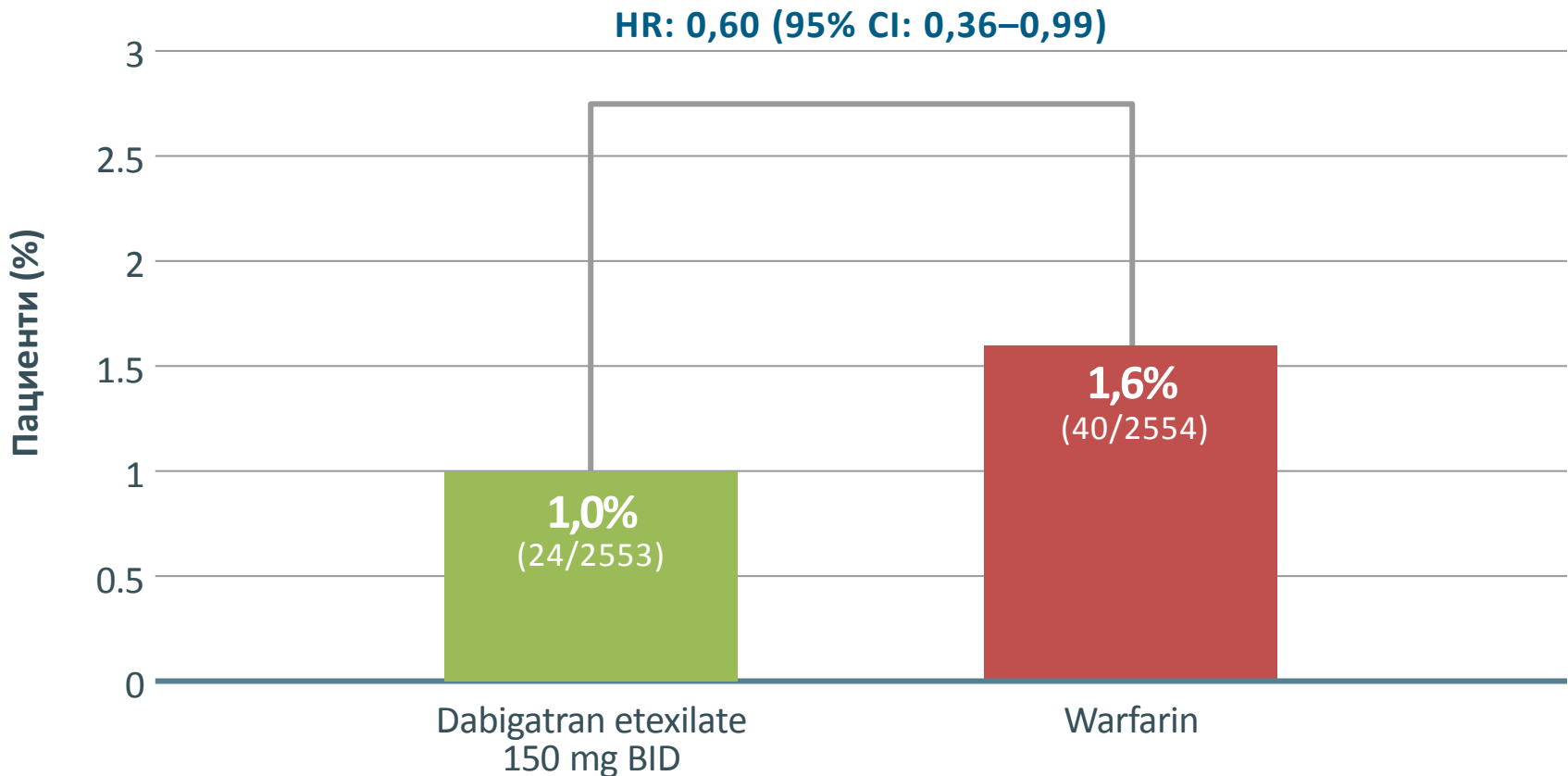
# Анализи на безопасността

## ОЦЕНКА НА ПЕРИОДА НА ЛЕЧЕНИЕ



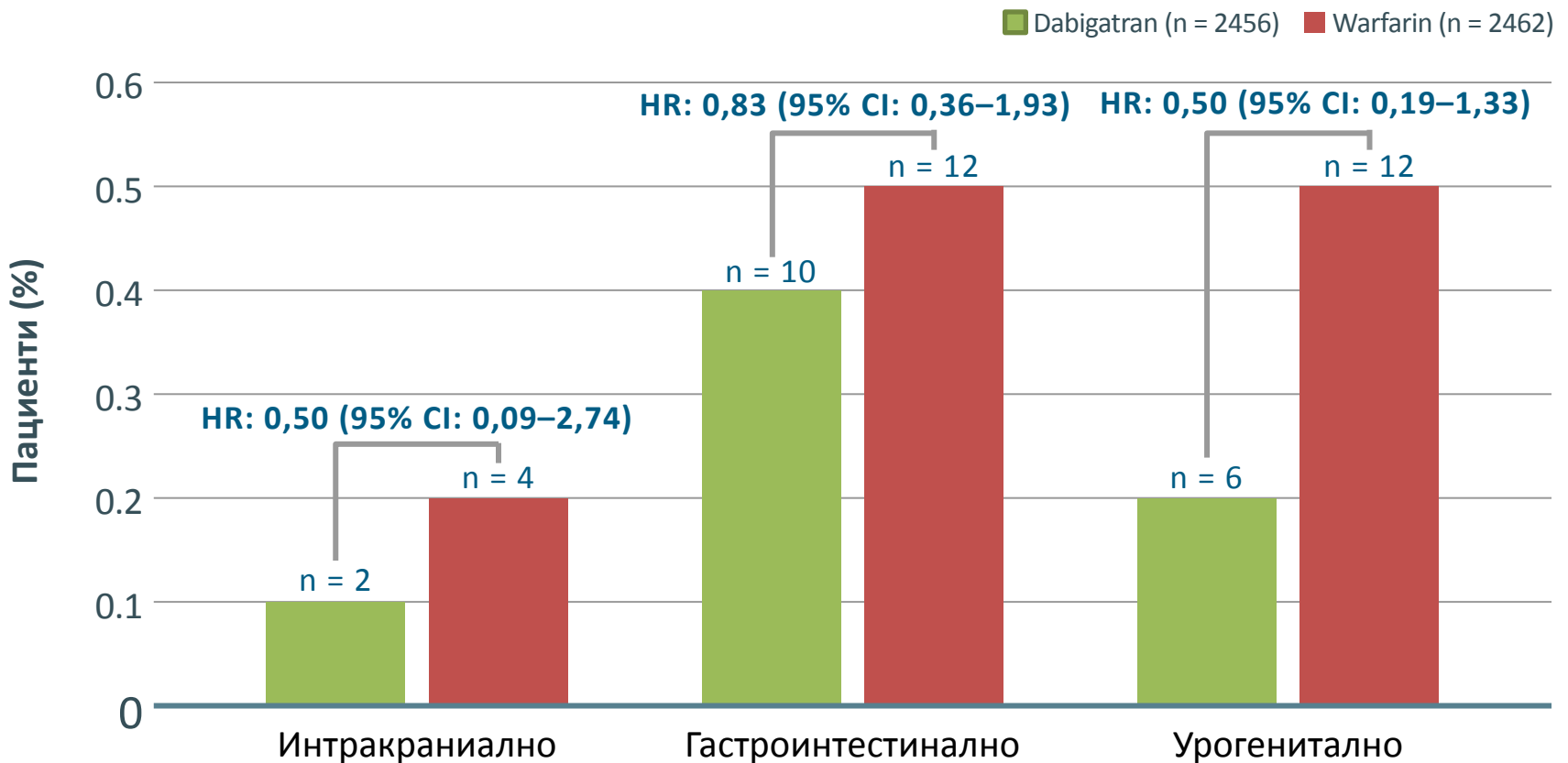
# Масивно кървене

ЗНАЧИМО ПО-НИСКО ПРИ DABIGATRAN В СРАВНЕНИЕ С WARFARIN



Епизоди на кървене от започването на орална антикоагулантна терапия (период на двойно заслепено лечение)  
Значимост на базата на горната граница на 95% CI, без да се пресича 1,0  
Schulman S et al. Circulation 2014;129:764–72

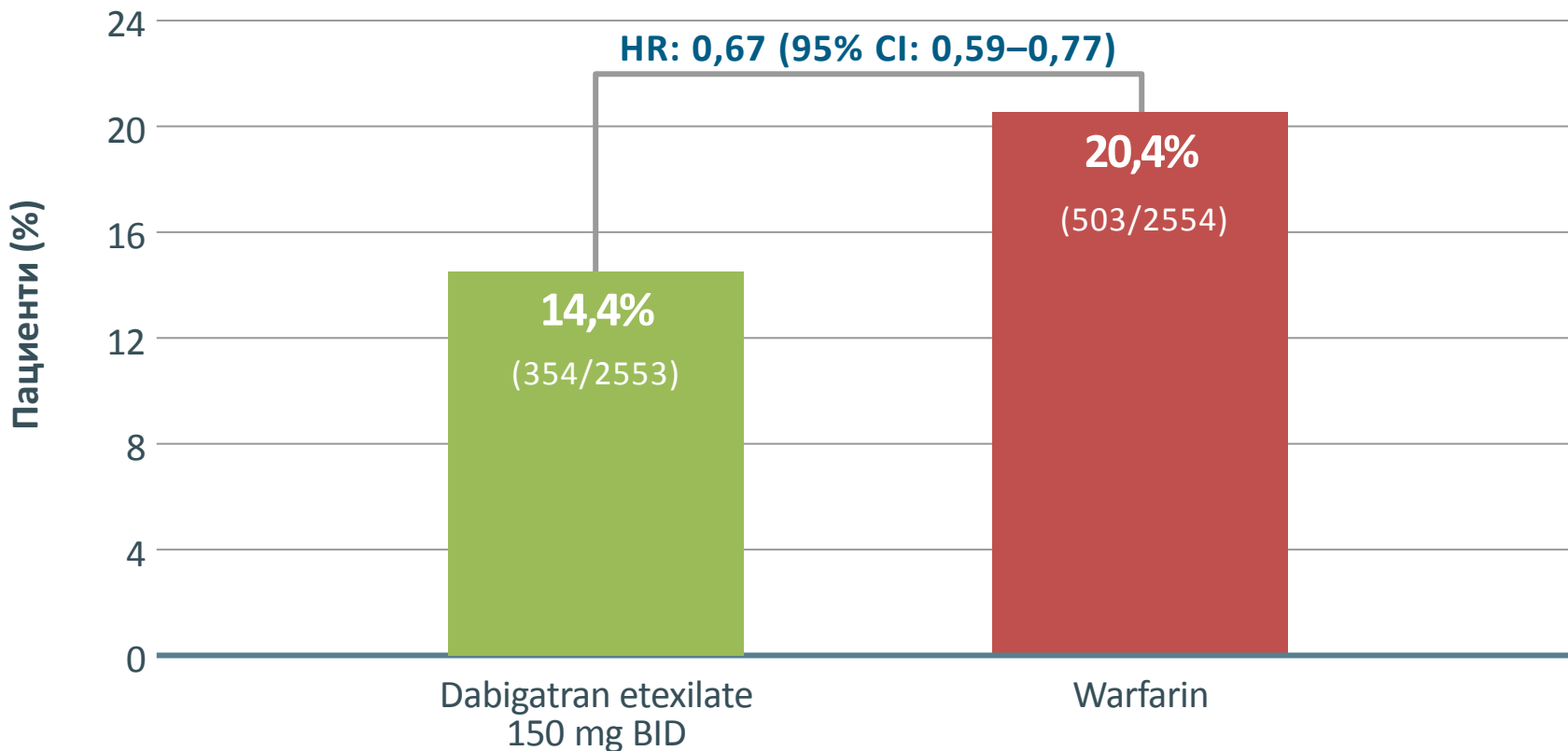
# Масивно кървене по локализация



Епизоди на кървене от започването на орална антикоагулантна терапия (период на двойно заслепено лечение) до края на 6-месечния период на лечение.

# Всякакво кървене

## ЗНАЧИМО ПО-НИСКО ПРИ DABIGATRAN В СРАВНЕНИЕ С WARFARIN



Епизоди на кървене от започването на орална антикоагулантна терапия (период на двойно заслепено лечение)  
Значимост на базата на горната граница на 95% CI, без да се пресича 1,0  
Schulman S et al. Circulation 2014;129:764–72



# Изпитванията RE-COVER

- Данните от две големи рандомизирани, двойно слепи изпитвания показват без противоречия, че:
  - Дабигатран 150 mg BID е сравним с варфарин за лечение на остър ВТЕ след първоначалната парентерална терапия
  - Значимо понижение на риска от голямо и клинично значимо кървене при употреба на дабигатран
  - Значимо понижение на епизодите на всякакво кървене при употреба на дабигатран
- Рискът от тежко кървене е понижен значимо при употреба на дабигатран в сравнение с варфарин



**REMEDY™**

Изпитване за вторична профилактика  
на венозен тромбемболизъм

# Дабигатран в сравнение с варфарин при продължение на лечението на венозен тромбемболизъм

## Цел на изпитването RE-MEDY™\*

- Да се направи оценка на ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение с варфарин по време на дългосрочна профилактика след случай на ВТЕ.

# Показател за резултат при RE-MEDY™

- Основна крайна точка за ефикасност:
  - Съставна от рецидивиращ, симптоматичен, обективно потвърден ВТЕ и смъртни случаи, свързани с ДВТ по време на планирания период за лечение
- Крайни точки за безопасност :
  - ЕК след първата приета доза от лекарството по изпитването до 3 дни след последната доза
    - ЕТК\*
    - КЗЕК, т.е. тежко кървене и други епизоди на кървене, за които изследователят счита, че са клинично значими
    - Всеки ЕК: ЕТК\* , КЗЕК и кървене, предизвикващо „неприятност“

\*МВЕ: кървене, което е клинично проявено и свързано с  $\geq 20$  g/L понижение на нивото на хемоглобина или налагащо трансфузия на  $\geq 2$  единици еритроцитна маса или засяга критичен орган или е довело летален изход (определение на ISTH)

ЕК = епизод на кървене; КЗЕК = клинично значим епизод на кървене; ISTH = Международно дружество за тромбоза и хемостаза; ЕТК = епизод на тежко кървене

Schulman S et al. N Engl J Med 2013;368:709–18

Ограничение на отговорността: В някои държави дабигатран етексилат е разрешен за употреба за лечение на острата фаза на ДВТ/БЕ и профилактика на рецидиви. Направете справка с местната лекарствена информация.

## Заключения от RE-MEDY™

- Дабигатран етексилат е също толкова ефективен колкото добре контролиран варфарин за профилактика на рецидивиращ симптоматичен ВТЕ при пациенти, които преди това са приемали антикоагуланти в продължение на 3-12 месеца поради епизод на ВТЕ
- Не са наблюдавани значими разлики между лечението за всяка от първичните или вторични крайни цели за ефикасност
- По-малко епизоди на тежко или клинично значимо кървене и общо епизоди на кървене при пациенти, лекувани с дабигатран етексилат в сравнение с пациенти, лекувани варфарин

Дабигатран етексилат е също толкова ефикасен колкото варфарин за профилактика на рецидиви на ВТЕ със значимо понижение на епизодите на клинично значимо кървене

Schulman S et al. N Engl J Med 2013;368:709–18

Ограничение на отговорността: В някои държави дабигатран етексилат е разрешен за употреба за лечение на острата фаза на ДВТ/БЕ и профилактика на рецидиви. Направете справка с местната лекарствена информация.



**RESONATE™**

Изпитване за вторична профилактика  
на венозен тромбемболизъм

# Дабигатран в сравнение с плацебо при продължение на лечението на венозен тромбемболизъм

# Цел на изпитването RE-SONATE™

- Да се направи оценка на ефикасността и безопасността на дабигатран етексилат в сравнение с плацебо по време на дългосрочна профилактика след случай на ВТЕ

# Показатели за резултат при RE-SONATE™

- Основна крайна цел за ефикасност
  - Симптоматичен, рецидивиращ, обективно потвърден ВТЕ, включително ДВТ, БЕ с летален/нелетален изход и необяснима смърт по време на планирания период за лечение
- Основни крайни цели за безопасност
  - ЕК след първата приета доза от лекарството по изпитването до 3 дни след последната доза
    - ЕТК\*
    - КЗЕК, т.е. тежко кървене и други ЕК, за които изследователят счита, че са клинично значими
    - Всеки ЕК: ЕТК\* , КЗЕК и кървене, предизвикващо „неприятност“

\*ЕТК: кървене, което е клинично проявено и свързано с  $\geq 20$  g/L понижение на нивото на хемоглобина или налагащо трансфузия на  $\geq 2$  единици еритроцитна маса, или засягащо критичен орган или довело до летален изход (дефиниция на ISTH)

Schulman S et al. N Engl J Med 2013;368:709–18



# Заклучения от RE-SONATE™

- Дабигатран етексилат е високо ефикасно средство за понижаване на рецидивите на ВТЕ и необяснима смърт при продължение на лечението на ВТЕ, като се наблюдава 92% понижаване на риска в сравнение с плацебо
- Честотата на епизодите на тежко кървене е ниска
  - 0,3% в групата, която приема дабигатран етексилат
- Честотата на сърдечносъдовите събития е ниска без разлика между дабигатран етексилат и плацебо
- Пониженият риск от рецидив на ВТЕ, свързан с продължение на лечението с дабигатран етексилат се запазва в продължение на 1-годишно проследяване след прекратяване на приема на лекарството по изпитването

# ESC 2014 лечение в острата фаза на БТЕ

Препоръки	Клас	Ниво
<b>БТЕ с шок или артериална хипотония (висок риск)</b>		
При пациенти с БТЕ и висок риск от неблагоприятен изход се препоръчва незабавно интравенозно антикоагулантно лечение с НФХ	I	C
<b>БТЕ без шок или артериална хипотония (умерен или нисък риск)</b>		
<i>Антикоагулация: комбинация от парентерален антикоагулант с ВКА</i>		
При пациенти висока или умерена клинична вероятност за БТЕ се препоръчва да се започне незабавно парентерално лечение с антикоагулант в хода на процеса на диагностично уточняване.	I	C
НМХ или fondaparinux са предпочитани антикоагуланти за парентерално лечение в острата фаза на заболяването при повечето пациенти	I	A
Паралелно на парентералната антикоагулация се препоръчва лечение с ВКА с прицелна стойност на INR 2.5 (от 2.0 до 3.0)	I	B

# ESC 2014 Лечение на БТЕ в острата фаза при пациенти с нисък до умерен риск: НОАК (1)

Препоръки	Клас	Ниво
<b>БТЕ без шок или артериална хипотония (нисък до умерен риск)</b>		
<i>Антикоагулация: нови орални антикоагуланти</i>		
Препоръчва се лечение с dabigatran 2x150 mg/ден (или 2x110 mg при пациенти $\geq 80$ год. или на лечение с verapamil) като алтернатива на ВКА в острата фаза на заболяването след парентералното антикоагулантно лечение.	I	B
Препоръчва се лечение с edoxaban* като алтернатива на ВКА в острата фаза на заболяването след парентералното антикоагулантно лечение.	I	B

# ESC 2014 Лечение на БТЕ в острата фаза при пациенти с нисък до умерен риск: НОАК (2)

Препоръки	Клас	Ниво
<b>БТЕ без шок или артериална хипотония (нисък до умерен риск)</b>		
<i>Антикоагулация: нови орални антикоагуланти</i>		
Като алтернатива на комбинираното лечение с парентерален антикоагулант + ВКА, се препоръчва лечение с rivaroxaban (2x15 mg/ден за 3 седмици, последвано от 20 mg/ден)	I	B
Като алтернатива на комбинираното лечение с парентерален антикоагулант + ВКА, се препоръчва лечение с apixaban (2x10 mg/ден за 7 дена, последвано от 2x5 mg/ден)	I	B