

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОЛЬЗЫ И РИСКА ПРОВЕДЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ

Илюхин Е.А., Демехова М.Ю., Шонов О.А., д.м.н., проф. Золотухин И.А.

2014 - 2016 г.

АКТУАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Российские клинические рекомендации 2015

Дистальный спровоцированный (дТГВ)	3 мес.
Проксимальный спровоцированный (пТГВ)	до 6 мес.
Неспровоцированный любой локализации	3 мес.
бессрочная АТ при низком риске геморрагий	

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2015. Т. 9. № 4. С. 1 - 52.

АКТУАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) 2012

Международное общество по изучению тромбозов и гемостаза

Спровоцированный дТГВ или пТГВ

Неспровоцированный дТГВ

3 мес.

Неспровоцированный пТГВ

3 - 6 мес.

АКТУАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (АССР) 2012

дТГВ (любой)

наблюдение или 3 мес.

Спровоцированный пТГВ

3 мес.

Неспровоцированный пТГВ

3 мес. или более (стратификация по пров. фактору и риску кровотечений)

АКТУАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Британский комитет стандартов в гематологии **2015**
(Committee for Standards in Haematology) **2012**

Антикоагуляция у онкологических больных НМГ **6 мес** (1A)

Допустимо применение варфарина и **НОАК** (1A)

Br J Haematol. 2015 Sep;170(5):640-8.

Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

риск рецидива ВТЭО (не летальности!)

- дТГВ vs пТГВ **OR= 0,49**
- Спровоцированный vs Неспровоцированный **OR = 0,55**

риск рецидива ВТЭО после АТ

- 1 мес vs 3 мес **OR= 1,52**
- 3 мес vs ≥ 6 мес **OR= 1,19 (0,86-1,65)**

Boutitie F. и др. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. // BMJ. 2011. Т. 342. С. d3036.

ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ

- К 2012 году 5 РКИ по продлению терапии
 - до 6 – 12 месяцев
- снижает частоту рецидива ВТЭО во время ее проведения
- не снижает убедительно риск рецидива ВТЭО после отмены АТ
- повышает риск больших кровотечений приблизительно в 2,5 раза.

		Риск геморрагических осложнений			
		5 лет терапии	Низкий	Средний	Высокий
ВТЭО хир фактор	Редукция рецидива ВТЭО, %	↓ 2.6 0.1 летальных	↓ 2.6 0.1 летальных	↓ 2.6 0.1 летальных	↓ 2.6 0.1 летальных
	Увеличение «больших» геморрагий, %	↑ 2.4 0.3 летальных Строго против	↑ 4.9 0.5 летальных Строго против	↑ 19.6 2.2 летальных Строго против	
ВТЭО нехир фактор неспров дТГВ	Редукция рецидива ВТЭО, %	↓ 13.2 0.5 летальных	↓ 13.2 0.5 летальных	↓ 13.2 0.5 летальных	↓ 13.2 0.5 летальных
	Увеличение «больших» геморрагий, %	↑ 2.4 0.3 летальных Слабо против	↑ 4.9 0.5 летальных Слабо против	↑ 19.6 2.2 летальных Строго против	
Неспров пТГВ или ТЭЛА	Редукция рецидива ВТЭО, %	↓ 26.4 1 летальных	↓ 26.4 1 летальных	↓ 26.4 1 летальных	↓ 26.4 1 летальных
	Увеличение «больших» геморрагий, %	↑ 2.4 0.3 летальных Слабо за	↑ 4.9 0.5 летальных Слабо за	↑ 19.6 2.2 летальных Строго против	
Повторный эпизод неспров ВТЭО	Редукция рецидива ВТЭО, %	↓ 39.6 1.4 летальных	↓ 39.6 1.4 летальных	↓ 39.6 1.4 летальных	↓ 39.6 1.4 летальных
	Увеличение «больших» геморрагий, %	↑ 2.4 0.3 летальных Строго за	↑ 4.9 0.5 летальных Слабо за	↑ 19.6 2.2 летальных Слабо против	

ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Систематический обзор 2010 г.
13 проспективных когортных, 56 РКИ

3 мес АТ

Общая летальность в группе рецидива ВТЭО	11,3%	
Общая летальность в группе геморрагических осложнений		11,3%

После АТ

Общая летальность на фоне рецидива ВТЭО	3,6%
---	------

Если продолжить АТ, летальность в группе геморрагических осложнений 11%.

НОВЫЕ ДАННЫЕ

большинство ранее проведенных клинических исследований обладали **недостаточной мощностью** для оценки летальности от ВТЭО и кровотечений

Регистр RIETE

Проспективное когортное исследование

Более 40 000 пациентов

Lecumberri R. и др. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. // Thromb. Haemost. 2013. Т. 110. № 4. С. 834–43.

РЕГИСТР RIETE

Летальность по группам осложнений (Case-fatality rates) 3 мес / > 3 мес

Летальность на фоне рецидива ВТЭО снижается со временем

16% / 2%

Летальность в группе геморрагических осложнений стабильна

20% / 18%

РЕГИСТР RIETE

Летальность общая (cumulative mortality)

Из 20543 с **первичной ТЭЛА** 91 умер от рецидива ВТЭО и 118 от геморрагических осложнений

В первый месяц АТ

Число смертей от рецидива ВТЭО / от кровотечения
63 и 62

После одного месяца

Число смертей от рецидива ВТЭО / от кровотечения
28 и 56

РЕГИСТР RIETE

Летальность общая (cumulative mortality)

Из 21283 пациентов с **первичным ТГВ** 34 умерло от рецидива ВТЭО и 94 от геморрагических осложнений.

В первые 10 дней АТ

Число смертей от рецидива ВТЭО / от кровотечения
16 и 22

После 10 дней АТ

Число смертей от рецидива ВТЭО / от кровотечения
18 и 72

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ВТЭО

- Возраст + 10 лет OR 1,17
- Мужской пол OR 1,56
- Д – димер (ежегодный риск) 3,5% vs 8,9%
- Наследственная тромбофилия (V, II, S, C) OR \approx 1,5
- АФС OR \approx 2,0
- «Не 0» группа крови OR 2,09

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ВТЭО

2013 г., 2 популяционных исследования

66 000 исследуемых

Sode B.F. и др. Risk of venous thromboembolism and myocardial infarction associated with factor V Leiden and prothrombin mutations and blood type. // CMAJ. 2013. Т. 185. № 5. С. E229–37.

ФАКТОРЫ РИСКА РЕЦИДИВА ВТЭО

риск рецидива ВТЭО

(в порядке убывания величины дополнительного популяционного риска)

«Не 0» группа крови	20% (ОР 1,4)
ИМТ > 25 кг/м ²	16% (ОР 1,4)
полиморфизм V фактора (гетеро- + гомозиготный)	10% (ОР 2,3)
курение	6% и (ОР 1,3)
полиморфизм II фактора	1% (ОР 1,5)

ФАКТОРЫ РИСКА ГЕМОРРАГИЙ

- Анализ 19 публикаций по материалам UpToDate

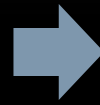
Возраст, женский пол, сахарный диабет, наличие онкологического заболевания, артериальная гипертензия (АД систолическое >180, диастолическое >100 мм.рт.ст.), острый или хронический алкоголизм, нарушение функции печени, выраженная патология почек (креатинина > 1,7 мг/дл), повышение уровня креатинина, анемия, низкая комплаентность пациента, предшествующий инсульт или внутричерепное кровоизлияние, наличие заболеваний с высоким риском кровотечения (пептическая язва желудка) нарушения гемостаза (коагулопатии, тромбоцитопения), прием некоторых препаратов (аспирин, НПВС, дезагреганты, антибиотики, амиодарон, статины, фибраты), нерегулярный контроль МНО и повышение МНО > 3,0, уровень МНО до лечения > 1,2, в анамнезе существенное кровотечение на фоне приема варфарина при МНО в терапевтическом интервале.

♦

ОР при 1, 2 и 3 факторах = 2,9, 3,8 и 14,9

ОЦЕНКА РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ (АССР 2016)

Фактор риска кровотечения при антикоагулянтной терапии
Возраст >65 лет
Возраст >75 лет
Кровотечения в анамнезе
Рак
Метастазы
Почечная недостаточность
Печеночная недостаточность
Тромбоцитопения
Инсульт в анамнезе
Диабет
Анемия
Антиагрегантная терапия
Плохой антикоагулянтный контроль
Коморбидность
Недавняя операция
Частые падения
Злоупотребление алкоголем
Применение НПВС



Оценка риска кровотечения			
	Оценка абсолютного риска массивного кровотечения		
	Низкий риск (0 факторов риска)	Средний риск (1 фактор риска)	Высокий риск (2 и более факторов риска)
Антикоагулянтная терапия (0-3 мес.)			
Базовый риск (%)	0,6	1,2	4,8
Повышение риска при АТ (%)	1,0	2,0	8,0
Общий риск (%)	1,6	3,2	12,8
Антикоагулянтная терапия >3 месяцев			
Начальный риск (% в год)	0,3	0,6	≥2,5
Повышение риска при АТ (% в год)	0,5	1,0	≥4,0
Общий риск (% в год)	0,8	1,6	≥6,5

ПРЕДИКТИВНЫЕ МОДЕЛИ

Предиктивные модели оценки риска рецидива ВТЭО

Предиктивная модель **HER DOO2**

- гиперпигментация, отек, покраснение (**HER**); Д-димер (**D**) $\geq 250 \mu\text{g/L}$; ожирение (**O**) (ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$) или возраст (≥ 65 лет) (**O**).

Правила «DUSH» 7 проспективных исследований, риск рецидива ВТЭО АТ > 3 мес.

- Д-димер через 1 мес. после АТ, возраст, пол и КОК как провокатор первого эпизода тромбоза у женщин

Венская предиктивная модель номограмма на базе проспективного когортного исследования

- количественный тест Д-димера, пол, локализация тромбоза (дистальный, проксимальный, ТЭЛА) [on-line](#) версия калькулятора

ПРЕДИКТИВНЫЕ МОДЕЛИ

Модели оценки риска геморрагических осложнений

Негоспитальный индекс риска кровотечений. (Outpatient bleeding risk index, **OBRI**)

- Из 18 произошедших в группе высокого риска эпизодов больших кровотечений 17 потенциально могли быть предотвращены (например, за счет предотвращения избыточной антикоагуляции или приема НПВС). Калькулятор имеет **on-line** версию.

Индекс риска HEMORR2HAGES.

- Более поздняя и масштабная шкала.

Шкала риска кровотечений HAS-BLED

Шкала риска кровотечений ATRIA

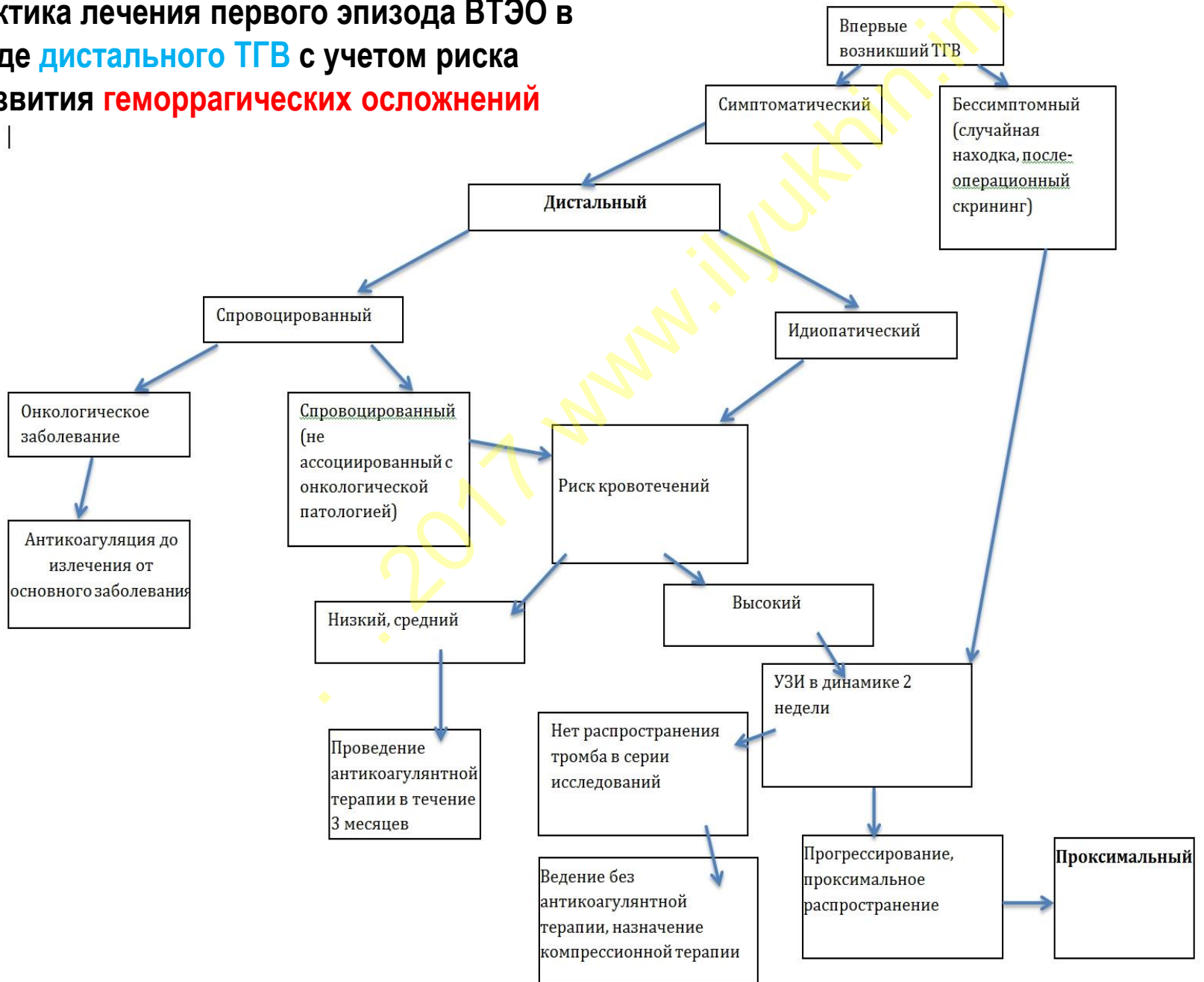
Перечень учитываемых факторов схож

Результаты оценки по шкалам существенно различаются

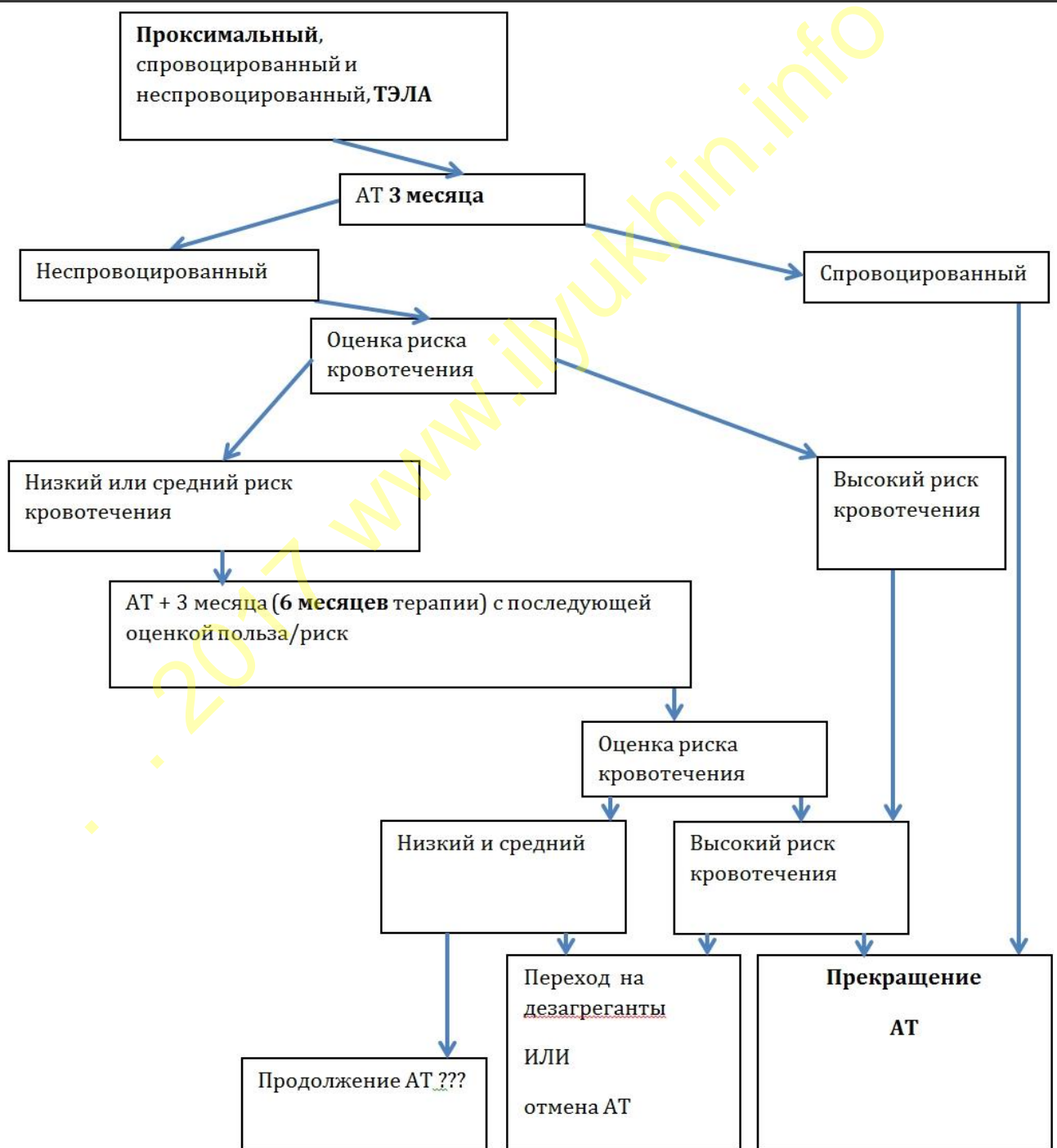
ВЫВОДЫ

1. Сравнение частоты рецидива ВТЭО и частоты геморрагических осложнений некорректно
2. Оценка риск / польза должна опираться на твердые исходы
3. Нет валидных инструментов оценки риск / польза
4. При балансе риск / польза дополнительные факторы могут играть решающую роль

Тактика лечения первого эпизода ВТЭО в виде **дистального ТГВ** с учетом риска развития **геморрагических осложнений**



Тактика лечения первого эпизода ВТЭО в виде проксимального ТГВ или ТЭЛА с учетом риска развития **геморрагических осложнений**



КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ОЦЕНКИ

Представлена оценка для пациента, имеющего 2 фактора риска геморрагических осложнений, а затем для него же, если бы этих факторов риска не было

Мужчина , 40 лет, идиопатический проксимальный тромбоз, ЖК кровотечение в анамнезе, АД > 180/100
Проведена АТ 3 мес.

Факторы ВТЭО: пол (ОР 1,6)

Факторы геморрагий: ЖК кровотечение, АД

Летальность от ВТЭО:

Венская модель – если Д-димер 200ug/l - 4,4% в год при летальности 3,6% = прирост летальности 0,16%

Летальность от геморрагий 1 (2 фактора, высокий риск)

HAS-BLEED 2 балла

HEMORR2HAGES 3 балла

Частота геморрагий 1,9 – 8,4% (к базовому) при летальности 11% =

Прирост летальности + 0,2 - 0,9%

0,2 > 0,16%

стоп антикоагуляция

если бы не было факторов риска геморрагий

Летальность от геморрагий 2

2. Летальность от геморрагий

+ 0,5% при летальности 11% =

Прирост летальности 0,05%

0,05% < 0,16%

продолжить антикоагуляцию

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !

♦ ♦ ♦ 2017 www.ilyukhin.info