

ПРИНЦИПИ НА АНТИКОАГУЛАНТНА ТЕРАПИЈА

'Животот започнува и завршува со тромбоза'

Дефиниција: Тромбоза е мултикомпонентна активација на каскадниот хемостатски систем кој завршува со формирање на тромб во крвните садови.

И покрај напредувањето на денешната наука за осознавање на етиопатогенезата на тромботичниот процес, откривање на голем број генетски фактори, кои водат кон тромбофилија (склоност кон формирање на тромби), сепак тријасот на Вирхоф во кој се вклучени: оштетување на ендотелот на крвниот сад, стаза и хиперкоагулабилност на крвта и денес е актуелен.

Во системот на хемостаза постои рамнотежа помеѓу природните прокоагуланти и антикоагуланти. Надвладувањето на едниот над другиот систем ќе доведе до патолошки феномени: крварење или тромбоза.

Формирањето на тромб во физиолошки услови претставува заштитен механизам на прекин на крварењето при оштетување на ѕидот на крвниот сад. Во овој процес се вклучени крвниот сад, тромбоцитите и факторите на коагулација.

На следните прашања треба да одговориме во тек на презентацијата:

- 1, Како се поставува дијагноза на длабока венска тромбоза и белодробна тромбемболија?
2. Кои пациенти се кандидати за хоспитализација, а кои можат да се третираат амбулантски?
3. Кои терапевтски опции ни стојат на располагање при третман на венски тромбоемболизам?
4. Кои пациенти се кандидати за новите орални антикоагулантни лекови?
- 5, Како се третира тромбоза на горен екстремитет?
6. Која е улогата на вена кава филтери?
7. Колку долго треба да се третира длабока венска емболија?
8. Кои се компликации на антикоагулантната терапија
9. Кои се ризик фактори за појава на ДВТ ?

За да се одреди веројатноста дека пред нас имаме пациент со длабока венска тромбоза го користиме Велсовиот клинички модел

За одредување на ризикот за белодробна тромбемболија го користиме Ревидираниот Женева Скор Белодробен емболизам модел.

Која е стратегијата за третман на длабока венска тромбоза и белодробен тромбоемболизам ?

Treatment options for VTE

Acute VTE treatment options

Elimination half-life

Unfractionated heparin: 80 U/kg intravenous bolus followed by 18 U/kg/h infusion adjusted to activated partial thromboplastin time (aPTT) ratio

1 h

Low molecular weight heparin

Dalteparin 100 U/kg subcutaneously every 12 h or 200 U/kg subcutaneously every 24 h
Renal dosing: no official recommendation-use with caution, consider LMWH anti-Xa levels monitoring and dose adjustment

3–5 h (Half-life 5.7 h after IV administration of 5000 units in hemodialysis patients compared with 2.1–2.3 h in normal renal function)

Enoxaparin 1 mg/kilogram subcutaneously every 12 h or 1.5 mg/kilogram subcutaneously every 24 h
FDA approved renal dosing-1 mg/kg sc q24hours (CrCl < 30 mL/min)

4.5–7 h (17 % lower clearance with mild renal impairment-CrCl 50–80 mL/min; 31 % lower clearance with moderate renal impairment-CrCl 30–50 mL/min 44 % lower with severe renal impairment-CrCl < 30 mL/min)

Tinzaparin 175 U/kg subcutaneously every 24 h
Renal dose: same (no evidence of bioaccumulation)

3-4 h (24 % reduced clearance in severe renal impairment-

Acute VTE treatment options

Elimination half-life

in the IRIS study)

CrCl < 30 mL/min)

Pentasaccharide

Fondaparinux 5–10 mg subcutaneously every 24 h
(5 mg for weight <50 kg, 7.5 mg for weight 50–
100 kg and 10 mg for weight > 100 kg)

Renal dosing: Avoid in patients with
CrCl < 30 mL/min; caution in patients with CrCl 30–
50 mL/min

17–21 h (25 % lower clearance with mild renal
insufficiency-CrCl 50–80 mL/min; 40 % lower with
moderate renal impairment-CrCl 30–50 mL/min; 55 % lower
with severe renal impairment-CrCl < 30 mL/min)

Direct oral anticoagulants

Apixaban (oral direct factor Xa inhibitor)
10 mg orally BID X 7 days then 5 mg po BID
In patients with at least 2 of the following
characteristics: age \geq 80 years, body weight \leq 60 kg,
or serum creatinine \geq 1.5 mg/dL, the recommended
dose is 2.5 mg orally BID.
Would avoid in patients with CrCl < 25 mL/min or
sCr > 2.5 mg/dL or hepatic dysfunction
(AST/ALT > 2 \times ULN or bilirubin > 1.5X ULN)

12 h

Dabigatran (oral direct thrombin inhibitor)
150 mg orally BID after 5–10 days of initial

13 h (CrCl \geq 80 mL/min)
15 h (CrCl 50–79 mL/min)

Acute VTE treatment options**Elimination half-life**

parenteral anticoagulation

18 h (CrCl 30–49 mL/min)

(Avoid in patients with CrCl < 30 mL/min and liver impairment with transaminase > 2x ULN))

27 h (CrCl 15–29 mL/min)

Edoxaban (oral direct factor Xa inhibitor)

10–14 h (Total systemic exposure increased by 32 % (CrCl

60 mg orally once daily

50–79 mL/min),

30 mg once daily if CrCl 15–50 mL/min or body weight ≤60 kg or

74 % (30–49 mL/min), 72 % (CrCl < 30 mL/min), and 93 %

Avoid in patients with CrCl < 15 mL/min or Child-Pugh class B/C hepatic impairment

(peritoneal dialysis), respectively)

Rivaroxaban (oral direct factor Xa inhibitor)

5–9 h (age 20–45 years)

15 mg orally BID X 3 weeks followed by 20 mg once daily

11–13 h (age ≥ 65 years)

Avoid in patients with CrCl < 30 mL/min and Child-Pugh class B/C

Vena cava filter

Со оглед на недостатоците поврзани со UFH, LMWH почесто се препорачува кај пациентите и во хоспитални и вонхоспитални услови. Фондапаринукс може да се користи и како парентерално средство за хоспитализирани пациенти кај кои се предвидува транзиција кон антагонист на витамин К (VKA). Различна предност за fondaparinux е

екстремно мала зачестеност на ХИТ. Како и да е, fondaparinux има неколку ограничувања како антикоагуланс на пациенти, вклучувајќи го и неговиот долг полуживот (17–21 ч со нормална функција на бубрезите) и недостаток на противотров

Доколку се очекува ВКА да биде агент за краткорочната фаза на лекување, започнувањето на терапија со ВКА треба да се одложи сè додека не се завршат сите планирани инвазивни процедури и пациентот да продолжи со редовно внесување на орална употреба. Ако овие услови се задоволени, терапијата со ВКА може да започне веднаш штом се постигнат терапевтски нивоа на UFH / LMWH. Парентерална терапија со UFH или LMWH треба да продолжи најмалку 5 дена на преклопување и додека не се постигне INR од 2 или повеќе за 24 ч. Двете овие цели треба да се постигнат пред прекинување на парентералната терапија. Детални информации за дозирањето на варфарин и неговото управување може да се најде во придружниот труд на Вит и соработниците.

Директните орални антикоагуланси (DOAC) се исто така опција за третман на VTE кај хоспитализирани пациенти. Додека DOACs се поволни затоа што не бараат мониторинг, тие не се лесно реверзибилни, имаат подолг век на траење на елиминација (7-15 ч) од UFH или LMWH и може да се акумулираат кај пациенти со супоптимална бубрежна (процент клиренс на креатинин <30 ml / мин.) или хепатална функција (Child-Pugh класа B или C). Покрај тоа, периперативно искуството е ограничено. Затоа, ДОАК се оптимизираат за амбулантско, наместо за хоспитално користење. Доколку се избрат дабигатран или едоксабан, терапијата мора да вклучува 5 дена парентерална антикоагулација пред почетокот на овие агенци. Спротивно на тоа, ривароксабан и апиксабан можат да се користат за акутно лекување на VTE без почетна парентерална терапија.

Тромболитичната терапија е важна опција за третман кај пациенти со акутен екстензивна проксимална DVT или пациенти со проксимална DVT што не успева да одговори на почетната антикоагулација. Фармакомеханичка тромболиза / тромбектомија обично се користи кај пациенти со акутна (во рок од 2 седмици) проксимална (илио-феморална) тромбоза на длабоки вени со значителен ризик за долгорочни пост-тромботични компликации или лошо искуство со конвенционална антикоагулација кои се изложени на низок ризик за компликации на крварење.

Со различни опции на третман, ви препорачуваме акутната терапија на VTE да се прилагоди за да одговара на уникатните клинички околности на индивидуалниот пациент. Ние предлагаме дека нефракциониран хепарин може да биде претпочитан за пациенти со планирани инвазивни процедури, неодамнешни големи епизоди на крварење или сериозно нарушена бубрежна функција, како и пациенти со мала тежина и морбидно дебели иако неколку членови на панелот сметаат дека нема доволно податоци за да го поддржат овој предлог. LMWH се погодни опции за болничка терапија и амбулантско. DOAC се оптимизирани за амбулантска терапија на VTE.

Ние предлагаме дека системската и катетер-насочена фармакомеханичка тромболитичка терапија се ефикасни опции за третман на масивна ПЕ и акутна екстензивна проксимална ДВТ што може брзо да го намали тромбот. Со оглед на поголемите ризици од крварење поврзани со овие пристапи, препорачуваме да се изврши внимателна проценка на ризиците и придобивките од терапијата кај секој пациент пред започнување на тромболитична терапија.

Кои пациенти се кандидати за DOAC?

Директните орални антикоагуланси нудат удобен и привлечен пристап кон третманот на VTE бидејќи тие се орални, не бараат рутински лабораториски набљудувања и имаат помалку интеракции меѓу лекови и храна споредено со оралната ВКА. Се покажа дека DOAC-овите се барем исто толку ефикасни како и конвенционалниот третман на VTE. Како и да е, пациентите со лоша бубрежна и / или хепатална функција, бременост / доење, тромбцитопенија, висок ризик од крварење и моќни интеракции беа исклучени од учеството во студиите VTE фаза 3.. Покрај тоа, 2 од DOACs (dabigatran и edoxaban) се испитувани со употреба на акутен третман со парентерално средство (просечно времетраење на dabigatran 9 дена; средно времетраење на edoxaban 7 дена). Затоа, овие агенси треба да се користат само по почетниот период на парентерална терапија за акутен VTE.

Дабигатран е орален директен инхибитор на тромбин

Ривароксабан е исто толку ефикасен како LMWH / VKA во третманот на ДВТ и ПЕ. Ние предлагаме ривароксабан како алтернатива на LMWH / VKA за акутен и краткорочен третман на VTE кај соодветни пациенти. Не е забележано зголемување на акутен коронарен синдром кај ривароксабан, но крварењето од ГИТ може да биде почеста кај пациенти на возраст од 75 години и постари.

Како се третира ДВТ на горниот екстремитет?

DVT на горниот екстремитет честопати се поврзува со аплициран васкуларен пристап. Најчестиот е присуството на централен венски катетер (CVC), пејсмејкер / вграден срцев дефибрилатор или венска интервенција. Во овие случаи, ДВТ потекнува од локацијата на

уредот / интервенцијата. Ако ДВТ е анатомски оддалечена од катетерот или пејсмејкерот, треба да се бараат други причини. Кај пациенти со CVC-поврзан DVT, антикоагулацијата сама, без отстранување на CVC е успешна кај многу пациенти и овозможува зачувување на CVC за континуирана употреба во случај кога останува индикација за централен венски пристап. На тој начин се избегнува морбидитетот поврзан со вметнување на нов. Ако симптомите не се подобрат по првичната антикоагулација, тогаш CVC може да се отстрани. Доколку пациентот не е кандидат за антикоагулација, се препорачува отстранување на CVC наместо поставување на супериорен вена кава филтер, со оглед на опасностите поврзани со тромбоза на филтерот. Времетраењето на терапијата со АС за CVC-поврзаната DVT / PE треба да биде најмалку 3 месеци или се додека CVC остане на место. Сличен пристап со времетраењето на терапијата може да се земе кај пациенти со карцином со CVC поврзани VTE

Кај пациенти со DVT на горниот екстремитет во отсуство на CVC, треба да се земе во предвид анатомскиот предизвикувач. Кај помладите пациенти со DVT на горниот екстремитет, треба да се испита присуството на синдром на торакален излез (ТОС) или синдром на индуцирана тромбоза (Paget-von Schroetter) (ПСС). Синдром на торакален излез се јавува кога нервот, артеријата и / или вената што минуваат низ торакалниот излез се компримирани од околните анатомски структури. Оваа компресија може да предизвика венски, артериски или невролошки компликации. Во венска форма на овој синдром, компресијата предизвикува ендотелијално оштетување и стаза што доведува до локално формирање на анатомско згрутчување.

Кое е препорачливо времетраење на терапијата за пациент со непровоциран DVT / PE?

Пациентите со непровоцирана VTE претставуваат субпопулација на пациенти со најголем ризик за рекурентен тромбемболизам. За да се квалификува како непровоцирана тромбоза, пациентот не може да има друг идентификувачки предизвикувач што придонел за тромботичен настан (на пр. Операција, траума, медицинска болест, егзогени хормони, итн.). Присуството на непровоцирана VTE означува дека овој пациент е тромбофилен без оглед на идентификувањето на дефинираната тромбофилна состојба (т.е. фактор V Лајден) при лабораториско испитување. Бројни рандомизирани контролирани клинички испитувања за времетраење на терапијата на VTE покажаа дека заштитата од повторливи VTE кај овие пациенти трае само додека трае антикоагулационата терапија. Откако ќе се прекине антикоагулацијата, ризикот од повторливи VTE се враќа . Затоа, честопати се препорачува проширена антикоагулација кај пациенти со непровоцирана VTE бидејќи средно траење на антикоагулацијата (6 месеци, 12 месеци, итн.) не е поврзано со трајно намалување на моќноста од рекурентни VTE. Долгорочни испитувања на терапија со DOACs укажуваат на тоа дека овие лекови ќе бидат многу ефикасни за долгорочна терапија на VTE кај пациенти со непровоцирана VTE. Кај пациенти со непровоцирана VTE кои размислуваат за прекинување на антикоагулацијата, Д-димерското тестирање и моделите на стратификација на мултикомпонентен ризик може да бидат корисни за да се идентификуваат пациенти кои имаат поголем ризик за повторување на тромботичниот настан.

Кое е препорачливо времетраење на терапијата за VTE поврзана со малигнитет?

Активниот карцином е поврзан со 4-6 пати зголемен ризик од VTE. Овој ризик е модифициран од примарната локализација, видот и обемот на малигномот и неговото лекување и истовремените постојни фактори на ризик за VTE (на пр. Тромбофилија). Пациентите со активен карцином се изложени на голем ризик за повторливи VTE сè додека карциномот е присутен или под активен третман. Затоа, долгорочната антикоагулација е индицирана онолку долго колку што малигномот е присутен или под третман. Неодамна е развиен модел на ризик за проценка на ризикот од повторливи VTE кај пациенти со карцином.

Активниот карцином е моќен фактор на ризик за VTE кој варира во зависност од видот и обемот и неговиот третман. Затоа, предлагаме антикоагулацијата да се продолжи сè додека основниот карцином е активен или под третман.

Пациентите со непровоцирана VTE се изложени на голем ризик за повторување, затоа се препорачова долгорочна антикоагулација. Бидејќи има ограничени информации за ризиците и придобивките од антикоагулацијата над 2 години, предлагаме давателите на услуги да ги преиспитаат пациентите на долгорочна антикоагулација на годишно ниво.

Кои се терапевтски опции за долгорочен третман на DVT / PE?

а. Антагонисти на витамин К

Податоците од рандомизирана контролирана клиничка студија со различни траење или интензитет на антикоагулацијата ја поддржуваат ефикасноста и безбедноста на ВКА за долгорочен третман на VTE. Кај пациенти со непровоцирана VTE, антикоагулацијата со стандарден интензитет (INR 2-3) е асоцирана со релативно намалување на ризик од 88% (RR 0,12; 95% CI 0,05-0,25) на повторливи VTE во споредба со плацебо. Терапија со низок интензитет ВКА (INR 1,5–2) е поврзана со 64% намалување на ризикот од повторливи VTE (95% CI 23–83%). Антикоагулацијата со ВКА е поврзана со 2,6 пати зголемување на ризикот од поголемо крварење (95% CI 1,02–6,78) [112] (Табела 16). Во двојно слепа рандомизирана контролирана проба, стандарден интензитет (ИНР 2–3) и низок интензитет (1,5–2) беа поврзани со сличен ризик од поголемо крварење. Затоа, важно е да се балансираат ризиците и придобивките од терапијата кога се размислува за долгорочна антикоагулација. Стапката на смртност во случај на повторлива епизода на VTE е проценета на 3,6%, додека стапка на смртност во случаи на големо крварење е 11,3%. Важно е да се напомене дека проценките за стапката на смртност во случајот за поголемо крварење се засновани на почетниот тек на антикоагулацијата кога крварењето има тенденција да биде почеста

Антагонистите со прилагодена доза на витамин К (INR 2-3) го намалуваат релативниот ризик од повторливи VTE за 88%, но тие се поврзани со зголемување од 2,6 пати во поголемите крварења во споредба со плацебо. Како резултат на тоа, важно е да се проценат ризиците и придобивките од долгорочната антикоагулација врз основа на случај. Бидејќи антикоагулацијата со низок интензитет (INR 1,5–2) е поврзана со сличен ризик од

поголемо крварење, ние претпочитаеме стандарден интензитет антикоагулација за долготрајна терапија на VTE.

Доказите укажуваат дека LMWH е исто толку ефикасен како VKA во намалувањето на повторливиот VTE, но поврзан со намален ризик од поголемо крварење. Ограниченото искуство со фондапаринукс во долгорочен третман на VTE сугерира дека е исто толку ефикасен како и LMWH во спречувањето на повторливи VTE. Фондапаринукс може да предизвика поголемо крварење од VKA кај пациенти без карцином. Предлагаме LMWH и fondaparinux да бидат прифатливи алтернативи на VKA за третман на VTE.

Има ли место за Аспирин ?

По почетната антикоагулација од 6-18 месеци, аспирирот 100 мг на ден се поврзува со намалување на релативниот ризик од повторна VTE (од 7,5 на 5,1%) на ден, во споредба со плацебо. Големото крварење било слично и во обете групи. Затоа, предлагаме аспирирот да се смета за опција за пациенти изложени на ризик за повторливи VTE кои не се сметаат за соодветни кандидати за долгорочно антикоагулација или кои одбрале да прекинат антикоагулација.