

Тромбозы в ревматологии - клинические исследования, новые направления

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК ДО ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ»

01.11.2018

Шостак Надежда Александровна

д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой
факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Системные воспалительные заболевания, характеризующиеся склонностью к тромбозам

- Болезнь Бехчета
- АНЦА-ассоциированный васкулит
- СКВ
- Артериит Такаясу
- РА
- Облитерирующий тромбангиит (болезнь Бюргера)
- Воспалительное заболевание кишечника
- АФС

Хронические воспалительные заболевания увеличивают частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТО)

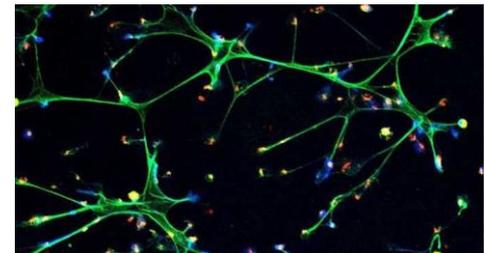
- Доказано влияние системного воспаления на агрегацию тромбоцитов, коагуляционный каскад, стимуляцию прокоагулянтной активности моноцитов и изменение потока крови
- Неконтролируемое системное воспаление ассоциируется с дисфункцией эндотелия, экспрессией молекул адгезии, факторов роста, что запускает воспалительный процесс в сосудистой стенке*.
- Большую роль в повышении тромбообразования играют провоспалительные цитокины (ИЛ-1, 6, ФНО-а), которые снижают активность естественных антикоагулянтов крови (протеина С, протеина S, антитромбина III)**

*

* Silvestri E. et al. *Semin Thromb Hemost* 2016; 42:650–61

** Springer J, Villa-Forte A. *Thrombosis in vasculitis. Curr Opin Rheumatol* 2013; 25(1):19-25.

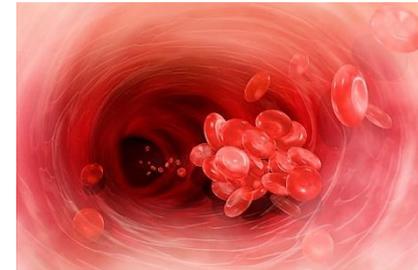
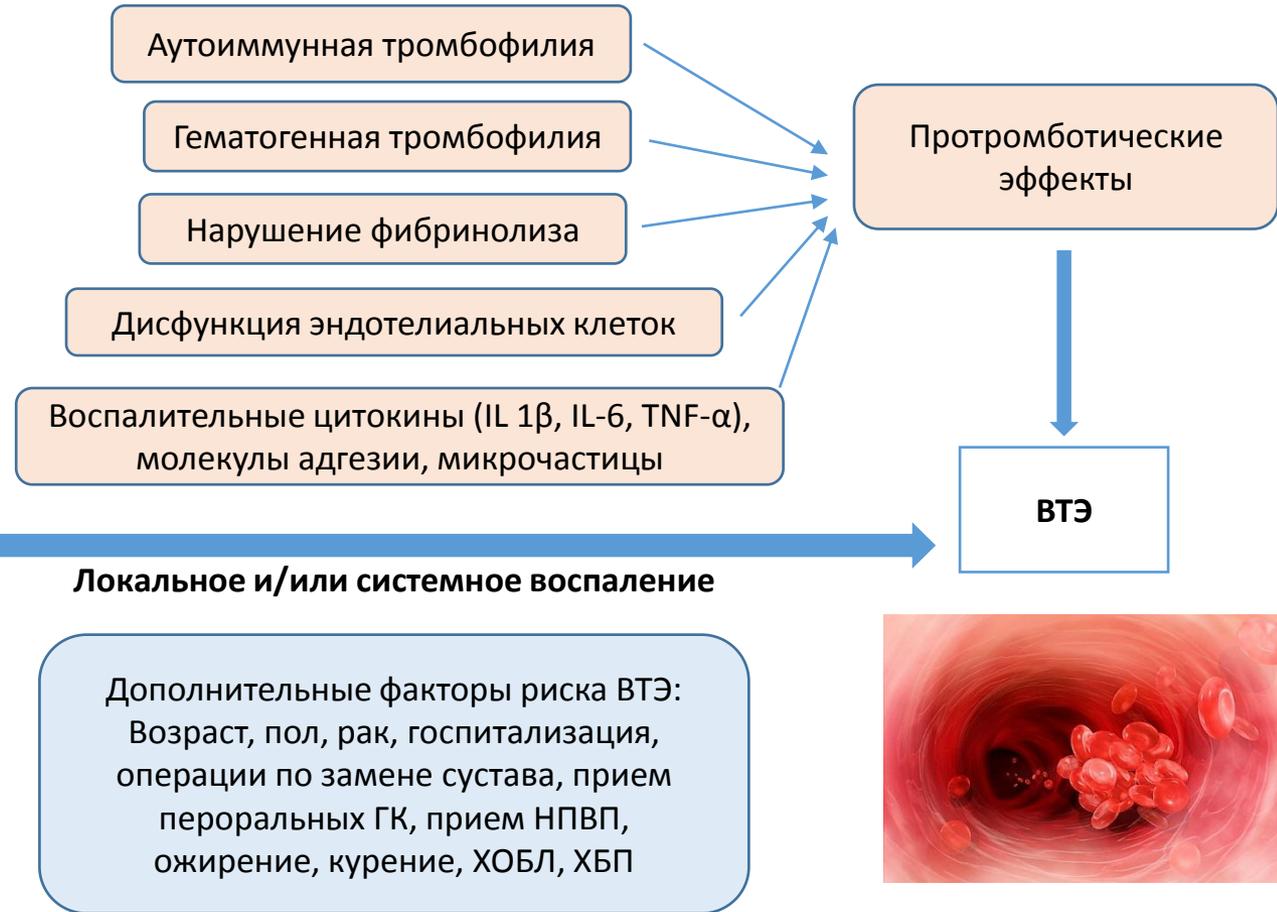
*** Engelmann B, Massberg S. *Nat Rev Immunol* 2013;13:34–45



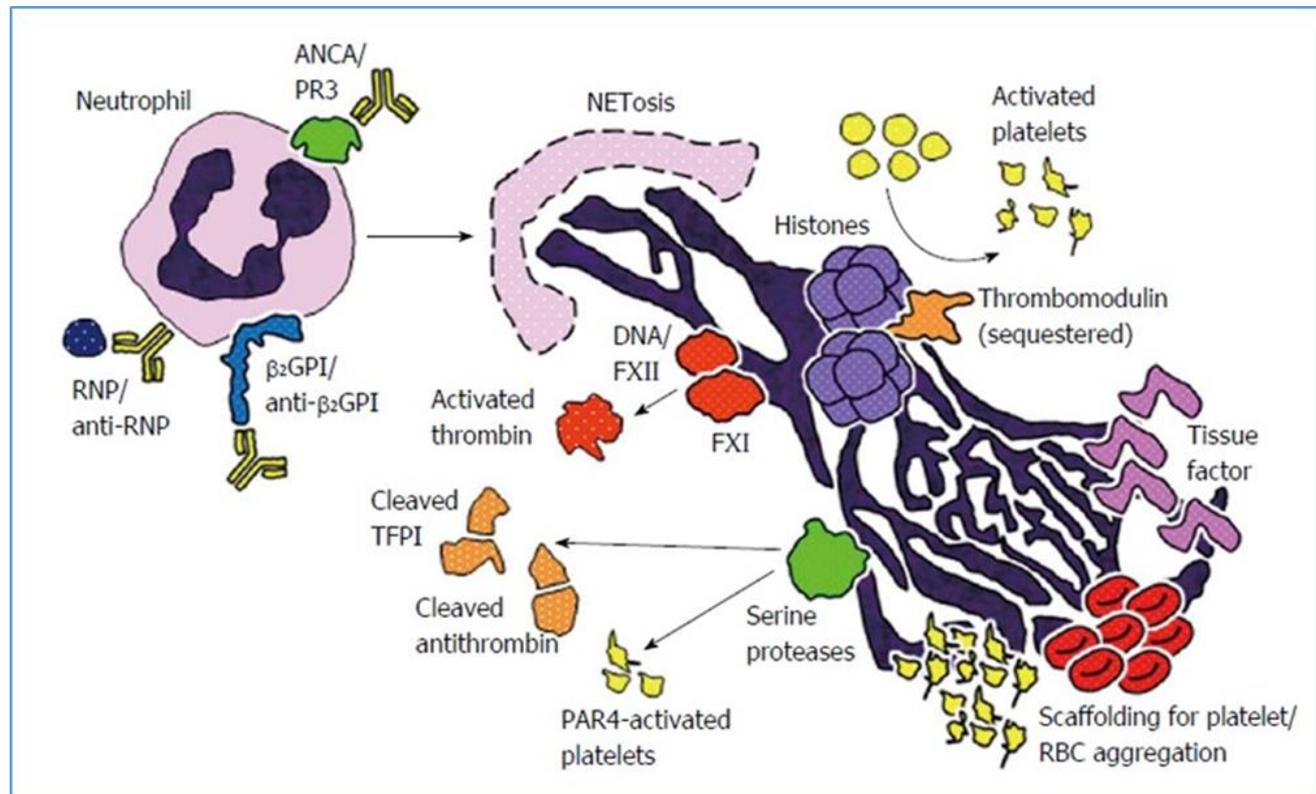
Механизмы венозной тромбоэмболии при РЗ



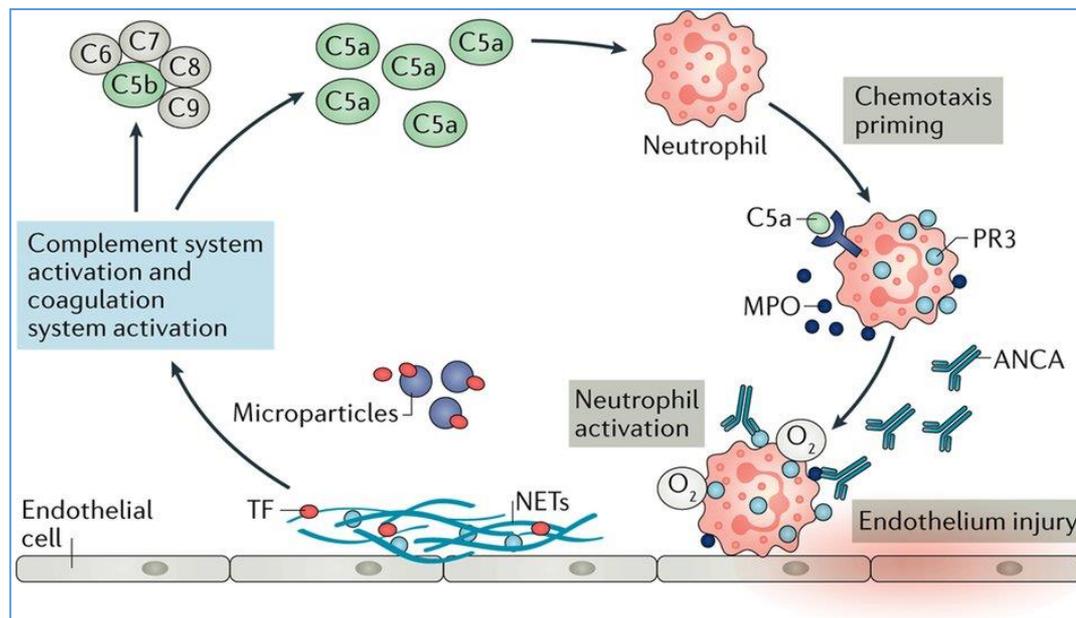
- РА, псориатический артрит
- Системное заболевание соединительной ткани
- Системные васкулиты



- Недавно описан дополнительный механизм активации нейтрофилов. Нейтрофилы захватывают микробы в ловушки, состоящие из нитей ДНК с прикрепленными к ним антимикробными белками (NETs). Показано, что при активном васкулите (АНЦА-васкулит, болезнь Бехчета) нейтрофилы выделяют высокие уровни NETs
- NETs способны стимулировать тромбоз путем ингибирования пути тканевого фактора и привлечения тромбоцитов
- Нейтрофильные сети (NETs) также участвуют в тромботических событиях и, по-видимому, являются потенциальным мостиком между аутоиммунитетом и коагуляцией



- ❑ Была предложена интригующая модель *in vivo*, в которой дендритные клетки, запущенные NETs, способны индуцировать продукцию ANCA у мышей, тем самым усиливая роль NET в патогенезе ANCA-ассоциированного васкулита *
- ❑ Процесс нетозиса играет важную роль в индукции болезни Бехчета (ББ)
- ❑ Высвобождение NETs *in vitro* ингибировалось колхицином и дексаметазоном – препаратами, применяемыми при ББ **
- ❑ NETs, являясь цепями внеклеточной ДНК, могут становиться аутоантигенами при СКВ, системных васкулитах, ревматоидном артрите и подагре ***



Риск тромбозмболических осложнений у больных РА

- варикозная болезнь,
- постельный режим > 3 суток,
- сердечная недостаточность,
- внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) (>5 инъекций)*
- пероральный прием ГК вызывает 3-х кратное увеличение риска ВТО, особенно в первые 90 дней после начала лечения ГК либо увеличении кумулятивной дозы**

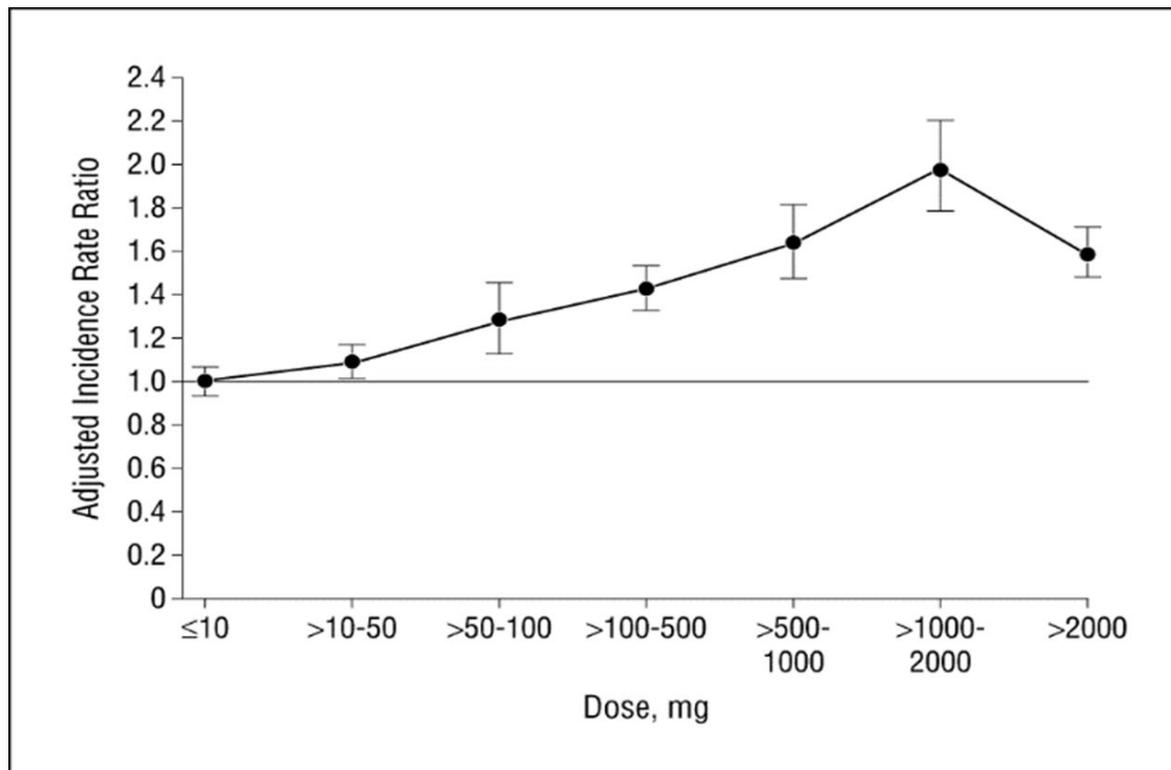


* Сатыбалдыева М.А. и др. Научно-практическая ревматология. 2016;54(4):398-403.

** Huerta C. Arch Intern Med 2007;167(9):935-43

Увеличение риска венозной тромбоэмболии в течение первых 90 дней после начала лечения ГК

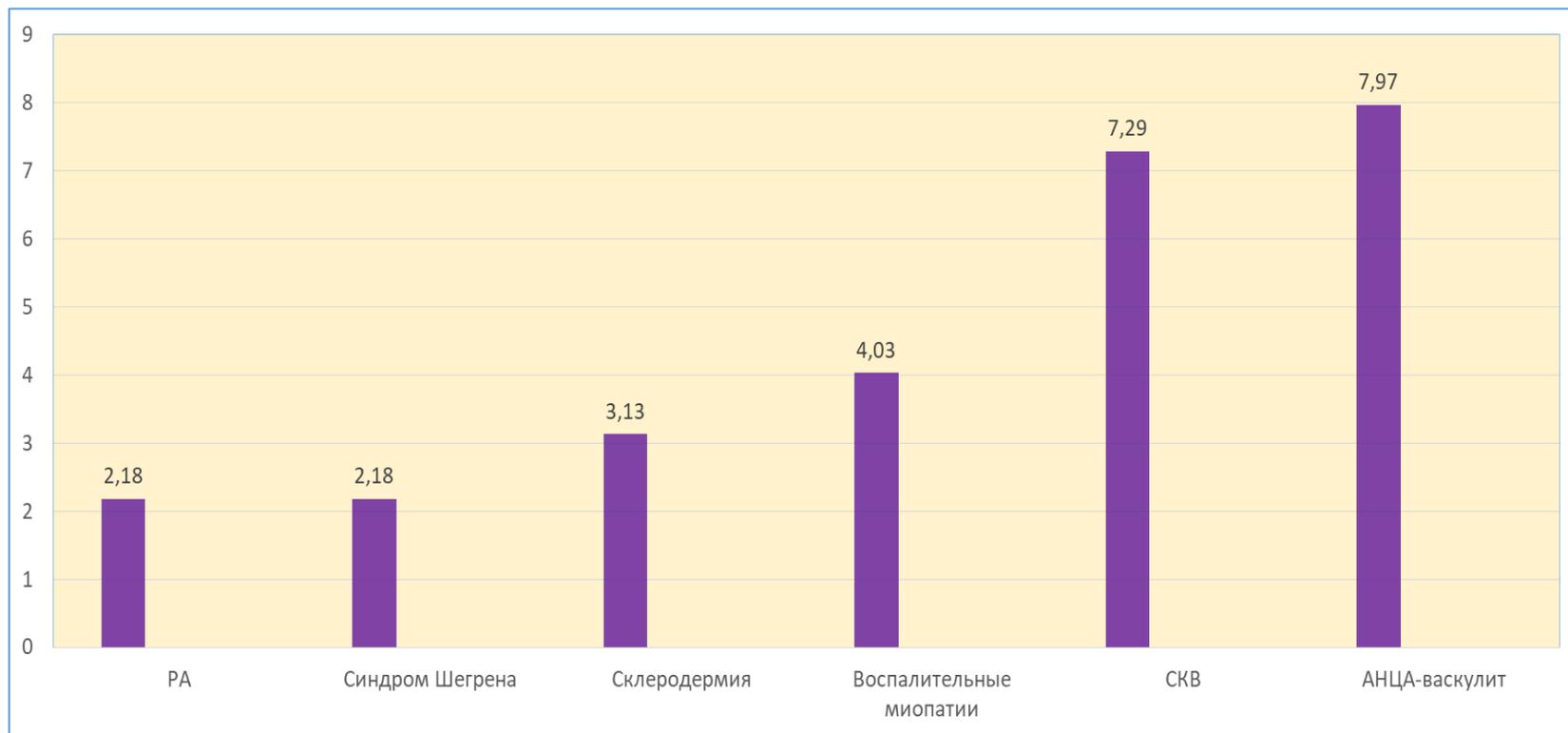
- ❑ Риск развития ВТО был повышен при применении не только системных ГК, но и ингаляционных ГК
- ❑ Особенно высок риск развития ТЭЛА в течение первых 30 дней после начала лечения системными ГК (отношение шансов 5,9, при назначении ГК в высоких дозах – 30 мг преднизолона, отношение шансов 9,6)



Связь тромбоза при РА и выявленного рака

В течение года и более у больных РА, после эпизода ВТЭ, повышен риск выявления рака, что говорит о том, что ВТЭ может быть не только результатом воспаления и иммунологических нарушений, связанных с РА, но и быть маркером occultного рака.

□ Больные с системными васкулитами, наряду с пациентами с СКВ, имеют наиболее высокий риск тромбоэмболических осложнений среди всех ревматических заболеваний* - от 5,8 до 30% **



* Ungprasert P. et al. *Clin Rheumatol* 2016;35(11):2741-7.

** Ames P.R. et al. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2010;16:628-36.

Ревматические заболевания, ассоциированные с тромбозами, индуцированными воспалением: основные патогенетические механизмы и принципы лечения

Заболевание	Тип вовлеченных сосудов	Ассоциация с активностью заболевания	Основной принцип лечения тромбоза
Болезнь Бехчета	Преимущественно венозные	++	ГК, ИС
АНЦА-васкулиты	Венозные	++	ГК, ИС
Артериит Такаясу	Артериальные и венозные	+	ГК, ИС
РА	Артериальные и венозные	Возможно	ГК, традиционные и биологические базисные противовоспалительные препараты, антитромбоцитарные препараты
СКВ	Артериальные и венозные	У некоторых пациентов	ГК, ИС, гидроксихлорохин, антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты
АФС	Артериальные и венозные	У некоторых пациентов	Антитромбоцитарные препараты и антикоагулянты, ГК и ИС по специальным показаниям

* ГК – глюкокортикоиды, ИС - иммуносупрессанты

По данным кафедры факультетской терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

- ❑ У больных молодого и среднего возраста с тромбозами наследственная форма тромбофилии выявлена у **66% больных**, аутоиммунная форма тромбофилии (антифосфолипидный синдром) – у 20,6% больных, в большинстве случаев (90%) - первичный АФС
- ❑ При тромбозах на фоне АФС – у 70% больных отсутствовали приобретенные факторы риска тромбозов, часто наблюдался рецидивирующий характер ТЭЛА, повышение показателей вязкости плазмы
- ❑ Сочетанные формы тромбофилии (АФС+мутации) выявлены у 14,4% больных венозными тромбозами и характеризовались более частым развитием ТЭЛА.
- ❑ Наиболее частыми мутациями явилась мутация в гене метилентетрагидрофолатредуктазы – у 52% больных, мутация V (Leiden) - у 19,6%, мутация в гене протромбина – у 7,2% больных. Мультигенные формы тромбофилии – у 15,6% пациентов.

Терапия тромботического антифосфолипидного синдрома

Антикоагулянты

(НМ гепарины, нефракционированный гепарин, прямые ингибиторы тромбина, ингибиторы фактора Ха - ?)

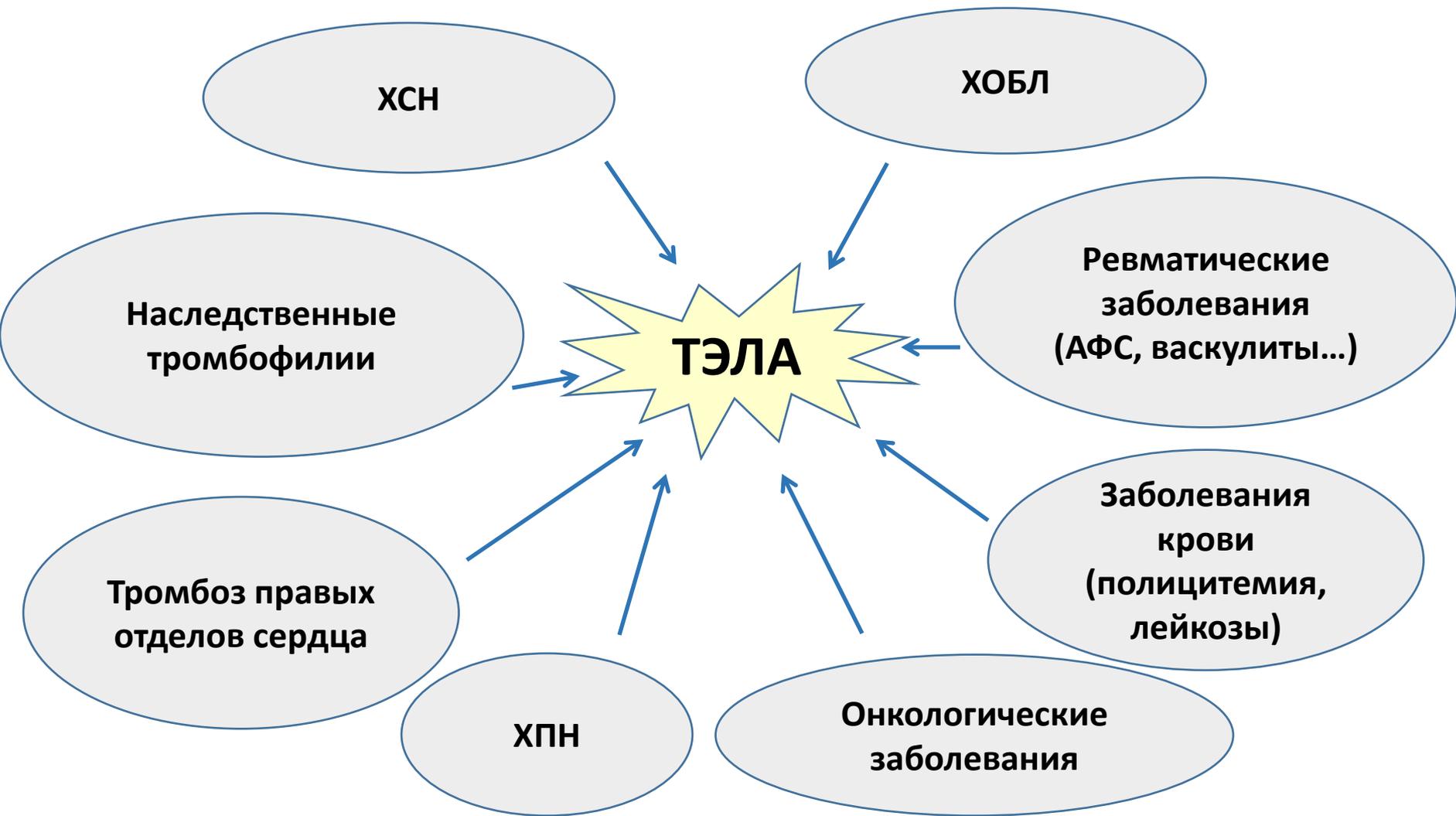
+

- Гидроксихлорохин
- Статины
- Витамин Д
- Ритуксимаб
- Экулизумаб
- Внутривенные иммуноглобулины
- Дефибротид (КАФС)
- Ингибиторы С1-эстеразы
- Некомплемент-связывающие антитела к $\beta 2$ -ГП I
- Ингибитор фактора кВ и ингибитор митоген-активированной протеинкиназы р38
- Ингибитор активации киназы «мишени рапамицина млекопитающих» (mammalian target of rapamycin (mTOR) (сиролимус)

Беременные с тромботическим АФС:

НМ гепарин в терапевтической дозе + аспирин

ТЭЛА в терапевтической клинике



Лечение ТЭЛА высокого риска

Рекомендации	Класс и уровень доказательности
Назначение нефракционированного гепарина (НФГ) должно быть начато без промедления.	IC
Рекомендуется проведение тромболитической терапии (ТЛТ).	IB
Хирургическая тромбоэмболэктомия рекомендуется как альтернатива в случае, если ТЛТ противопоказана или неэффективна.	IC
Катетерное удаление или фрагментация сгустка могут быть рассмотрены как альтернатива хирургического лечения в случае если ТЛТ противопоказана или неэффективна.	IIaC

Лечение ТЭЛА среднего/низкого риска

Рекомендации	Класс и уровень доказательности
<i>Новые пероральные антикоагулянты</i>	
Альтернативой сочетанной терапии НМГ и АВК может быть назначение ривароксабана (15 мг x 2 р/д в течение 3-х недель, затем 20 мг x 1 р/д).	IB
Альтернативой сочетанной терапии НМГ и АВК может быть назначение апиксабана (10 мг x 2 р/д в течение 7 дней, затем 5 мг x 2 р/д).	IB
Альтернативой АВК является назначение дабигатрана (150 мг x 2 р/д или 110 мг x 2 р/д для пациентов > 80 лет/принимающих верапамил)	IB
Новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан) не рекомендованы пациентам с терминальной стадией ХПН.	IIIA

В обновленных рекомендациях АССР 2016 для лечения ВТЭ предпочтение отдается прямым пероральным антикоагулянтам

Появление новых оральных антикоагулянтов, включая ривароксабан, повлияло на применяемые подходы к использованию антитромботической терапии. Это нашло отражение в редакции рекомендаций Американской Коллегии Торакальных врачей 2016.

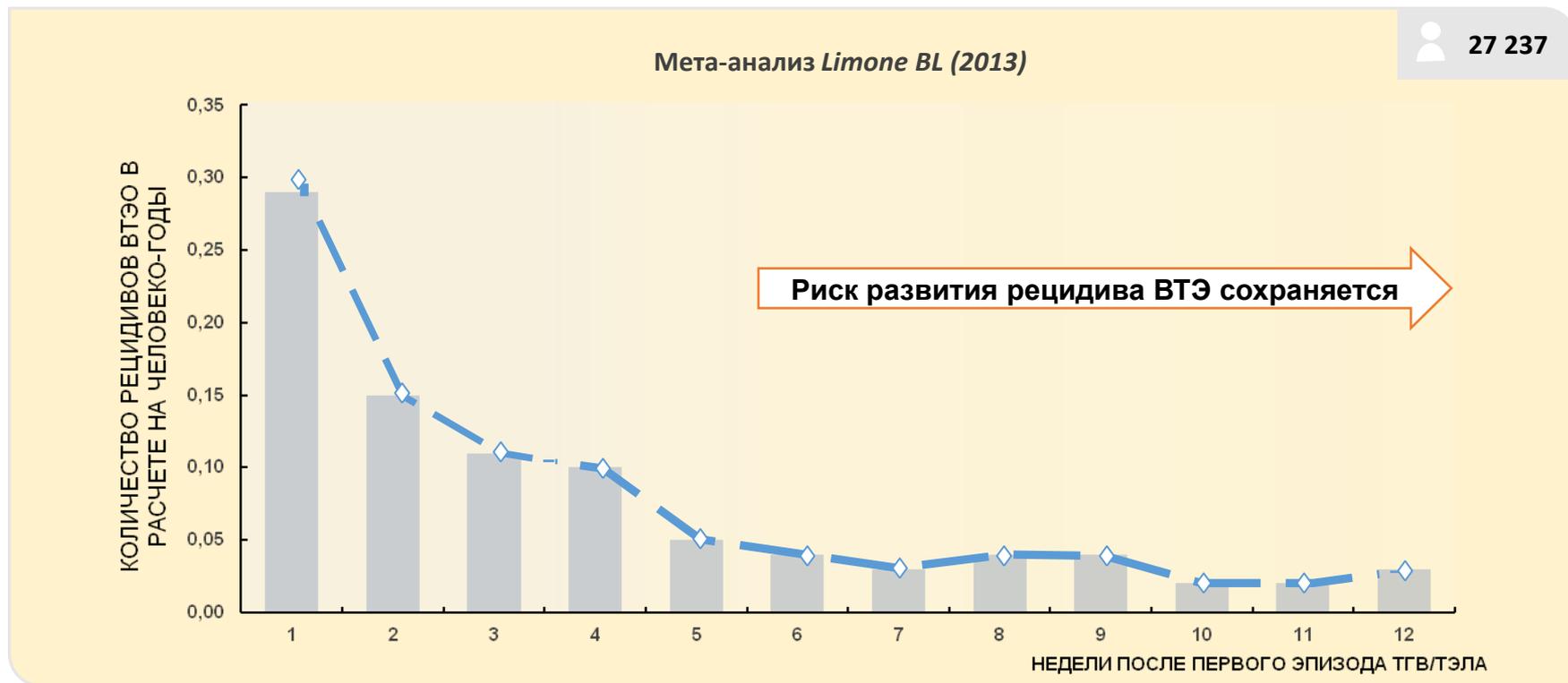
	Рекомендации	Класс рекомендаций
ТГВ или ТЭЛА у пациентов без ЗНО	ПОАК предпочтительнее АВК	2В
	АВК предпочтительнее НМГ	2С

ПОАК рекомендуются как более предпочтительные препараты для лечения пациентов с ВТЭ* в сравнении с комбинацией НМГ+АВК

* в отсутствие у пациентов онкологических заболеваний.

ВТЭ – венозная тромбоземболия; ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии, ЗНО – злокачественные новообразования; НМГ – низкомолекулярные гепарины; АВК – антагонисты витамина К

Режим дозирования ривароксабана разработан для эффективного лечения с первого дня и в течение всего курса, включая 3 недели самого высокого риска рецидива ВТЭ



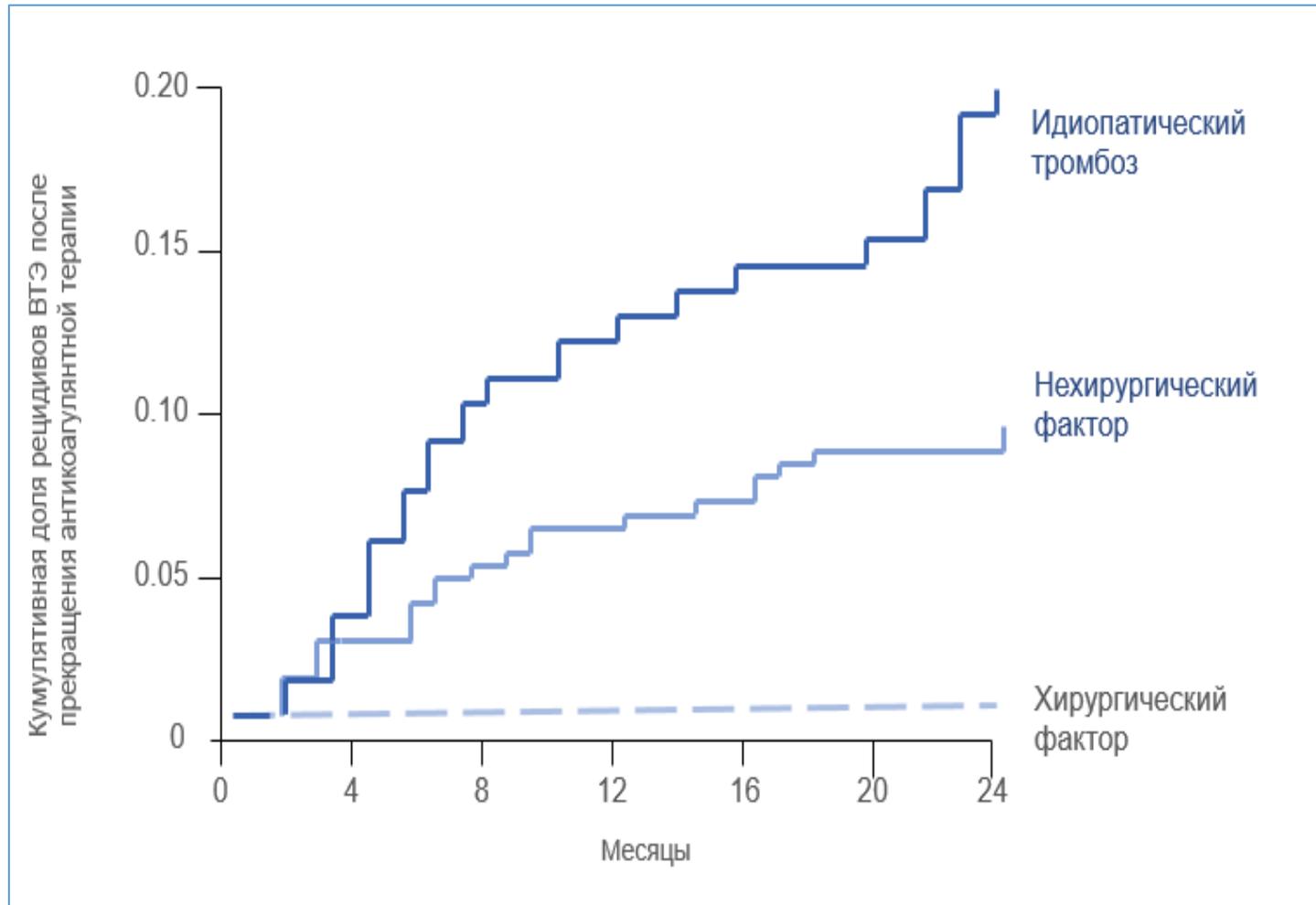
Риск развития рецидива ВТЭ наиболее высокий в первые 3-4 недели после острого эпизода тромбоза

ВТЭ – венозная тромбоземболия, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии

1. *Limone BL et al, Thromb Res 2013;132:420–426* 2. *Prandoni P et al. Haematologica 2007;92:199–205.*

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Ксарелто®15,20 мг от 12.02.2018.

После прекращения терапии антикоагулянтами риск рецидивов ВТЭ у пациентов как с идиопатическим тромбозом, так и тромбозом, вызванном нехирургическим фактором сохраняется



Европейское Медицинское Агентство по результатам исследования EINSTIEN CHOICE одобрило ривароксабан 10 мг для продленной профилактики ВТЭО

Текст из одобренной Европейской инструкции по применению:

- В случае необходимости **продленной профилактики** рецидивов ТГВ и ТЭЛА рекомендуется ривароксабан в дозе **10 мг 1 р/день** (только после как минимум 6 месяцев лечения ТГВ и ТЭЛА)
- В случае, если у пациента риск рецидива ТГВ и ТЭЛА оценивается как **высокий** (например у пациентов с сопутствующими заболеваниями; у пациентов с рецидивами ТГВ и ТЭЛА, развившимися на фоне терапии ривароксабаном 10 мг), то следует рассматривать дозу ривароксабана **20 мг 1 р/день** для продленной профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА
- Длительность терапии и доза должны выбираться индивидуально, после тщательной оценки пользы от назначенной терапии в сравнении с риском кровотечения

	Период	Схема приема ривароксабана	Суммарная суточная доза
Лечение и профилактика рецидивов ТГВ или ТЭЛА	От 1 до 21 дня	15 мг два раза в сутки	30 мг
	После 22 дня	20 мг один раз в сутки	20 мг
Профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА	После завершения минимум <u>6-месячного курса</u> лечения ТГВ или ТЭЛА	10 мг один раз в сутки или 20 мг один раз в сутки	10 мг или 20 мг

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Спасибо за внимание !