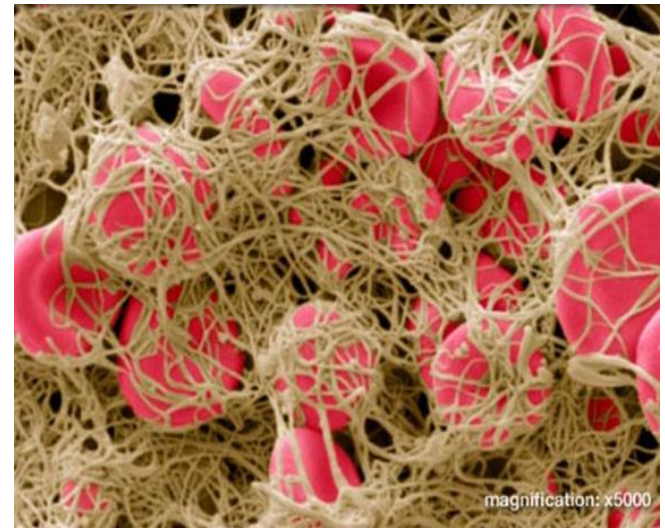


ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

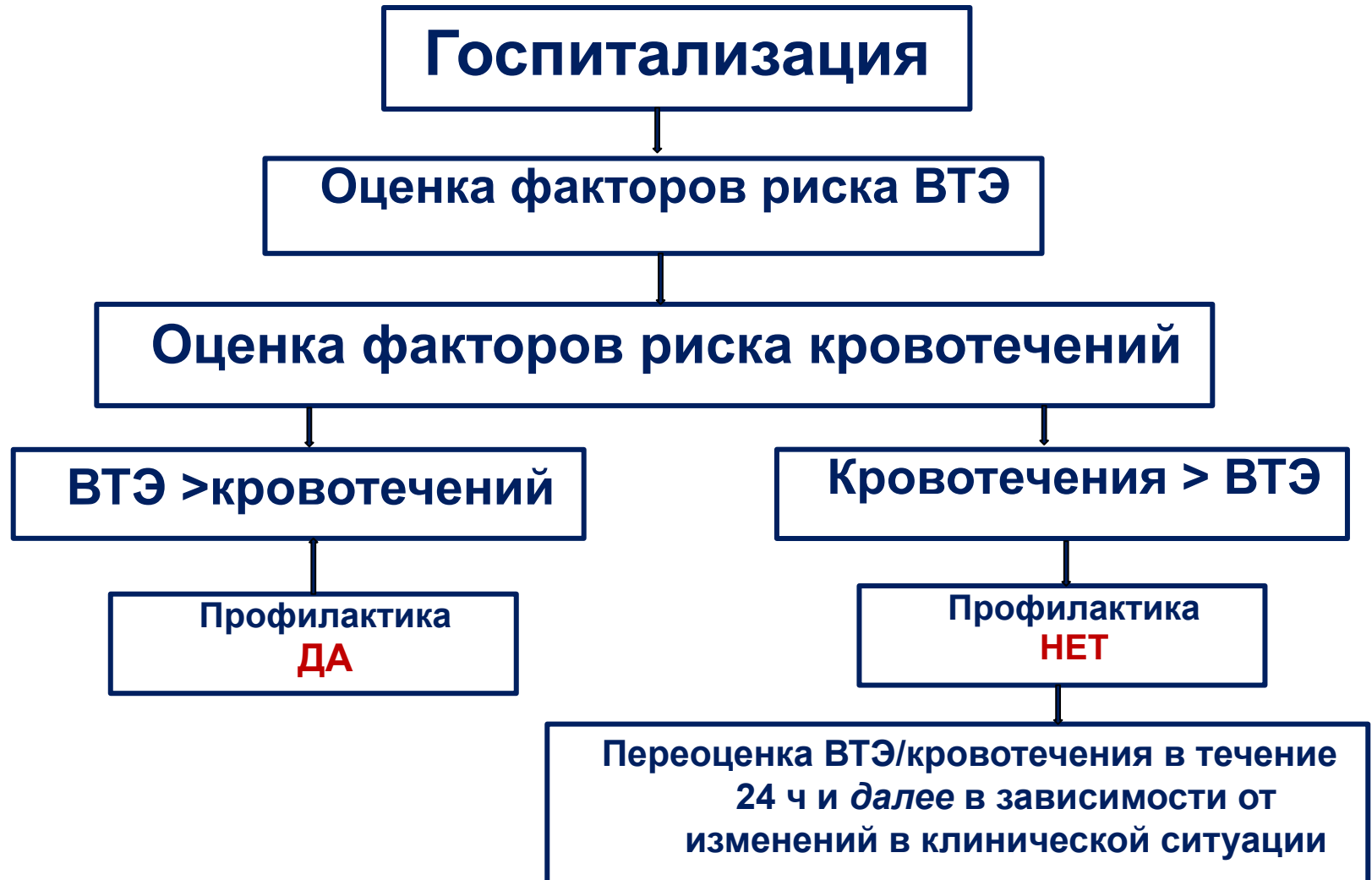
Профессор
Ткачева О.Н.
2014



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- Госпитальная смертность от ТЭЛА - 10-20%
- Большинство случаев смерти остаются нераспознанными и диагностируются только на аутопсии
- Госпитализация сама по себе является серьезным фактором риска ВТЭ
- Эффективная профилактика ВТЭ может снизить ее риск вдвое

Общие принципы профилактики ВТЭ



Особенности тромбопрофилактики у терапевтических больных

- ВТЭО происходят реже в клиниках терапевтического профиля, чем хирургического

НО

- У терапевтических пациентов риск ВТЭО существенно недооценен, несмотря на наличие у них целого комплекса факторов риска венозных тромбозов

Причины недостаточной профилактики ВТЭО у терапевтических больных

- «Сложность» терапевтических больных - наличие у них нескольких заболеваний. В этом многообразии синдромов сложно увидеть факторы риска ВТЭ в отличие от хирургических пациентов, у которых операция является часто *единственным и достаточным* фактором риска для назначения антитромботических препаратов
- Некоторые из синдромов терапевтических пациентов могут стать факторами риска кровотечения

В основе тромбозов лежит взаимодействие врожденных и приобретенных факторов риска



Три фактора (триада Virхова)

- повреждение стенки сосуда
- замедление кровотока
- повышение свертываемости

Кто нуждается в профилактике ВТЭ?

Факторы риска ВТЭ у терапевтических пациентов:

- *перенесенная ВТЭ*
- *тромбофилии*
- *возраст > 60 лет*
- *рак*
- *иммобилизация в течение 3 и более суток*
- *застойная сердечная недостаточность (III-IV класс по NYHA)*
- *заболевания органов дыхания (дыхательная недостаточность, обострение ХОБЛ)*
- *артериальные тромбозы (инфаркт миокарда и инсульт)*
- *различные воспалительные заболевания, в том числе ревматические*

Шкала оценки риска ВТЭ (“Padua”)

Фактор риска	Балл
Рак (с метастазами и/или химио- или лучевой терапией в течение 6 мес.)	3
Перенесенная ВТЭ в анамнезе	3
Постельный режим (>3 суток)	3
Известная тромбофилия в анамнезе (дефицит антитромбина III, протеина С или S, мутация фактора V Лейдена, гена протромбина G20210A, АФС)	3
Недавняя (в течение 1 месяца) травма и/или хирургическая операция	2
Пожилой возраст (≥70лет)	1
Сердечная и/или легочная недостаточность	1
Острый инфаркт миокарда или инсульт	1
Острое инфекционное и/или ревматическое воспаление	1
Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м ²)	1
Гормонотерапия	1

Высокий риск ВТЭ: ≥ 4 баллов (2.2% ВТЭ с профилактикой и 11.8% ВТЭ без нее)
низкий риск ВТЭ: все остальные (0.3% ВТЭ, ОР: 32.0; 95% ДИ, 4.1-251)

BarbarS, et al 2010

Шкала оценки риска ВТЭ (“IMPROVE”) (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism)

Фактор риска	ОР (ДИ 95%)	Балл
Перенесенная ВТЭ в анамнезе	5.0 (3.3-7.8)	3
Известная тромбофилия в анамнезе ²	5.2 (1.3-21.5)	3
Рак ¹	2.0 (1.3-3.1)	1
Пожилой возраст (>60лет)	1.8 (1.2-2.7)	1

0-1 балл – низкий риск ВТЭ, ≥ 2 баллов – высокий риск ВТЭ

¹- отдаленные метастазы и/или химио- или лучевая терапия в течение 6 мес.

²- дефицит антитромбина III, протеина С или S, мутация фактора V Лейдена, гена протромбина G20210A, АФС

Шкала оценки риска кровотечений у терапевтических пациентов

Факторы риска	ОР (ДИ 95%)	Баллы
Активная желудочно-кишечная язва	4.15 (2.21-7.77)	4.5
Кровотечение в последние 3 мес.	3.64 (2.21-5.99)	4
Снижение количества тромбоцитов < 50 x 10 ⁹ /л	3.37 (1.84-6.18)	4
Возраст ≥ 80 лет	2.96 (1.53-6.15)	3.5
Печеночная недостаточность (МНО >1,5)	2.18 (1.1-4.33)	2.5
Выраженная почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин/м ²)	2.14 (1.44-3.2)	2.5
Нахождение в БИТ	2.1 (1.4-3.1)	2.5
Центральный катетер	1.85 (1.2-2.9)	2
Ревматическое заболевание	1.78 (1.1-2.9)	2
Рак	1.78 (1.2-2.6)	2
Возраст 40-84 лет	1.48 (1.1-2.0)	1.5
Мужской пол	1.48 (1.1-2.0)	1
Умеренная почечная недостаточность (СКФ 30-59 мл/мин/м ²)	1.37 (1-1.9)	1

< 7 баллов риск больших кровотечений 0,4%
≥ 7 баллов - 4,1%

Decousus H, et al 2011

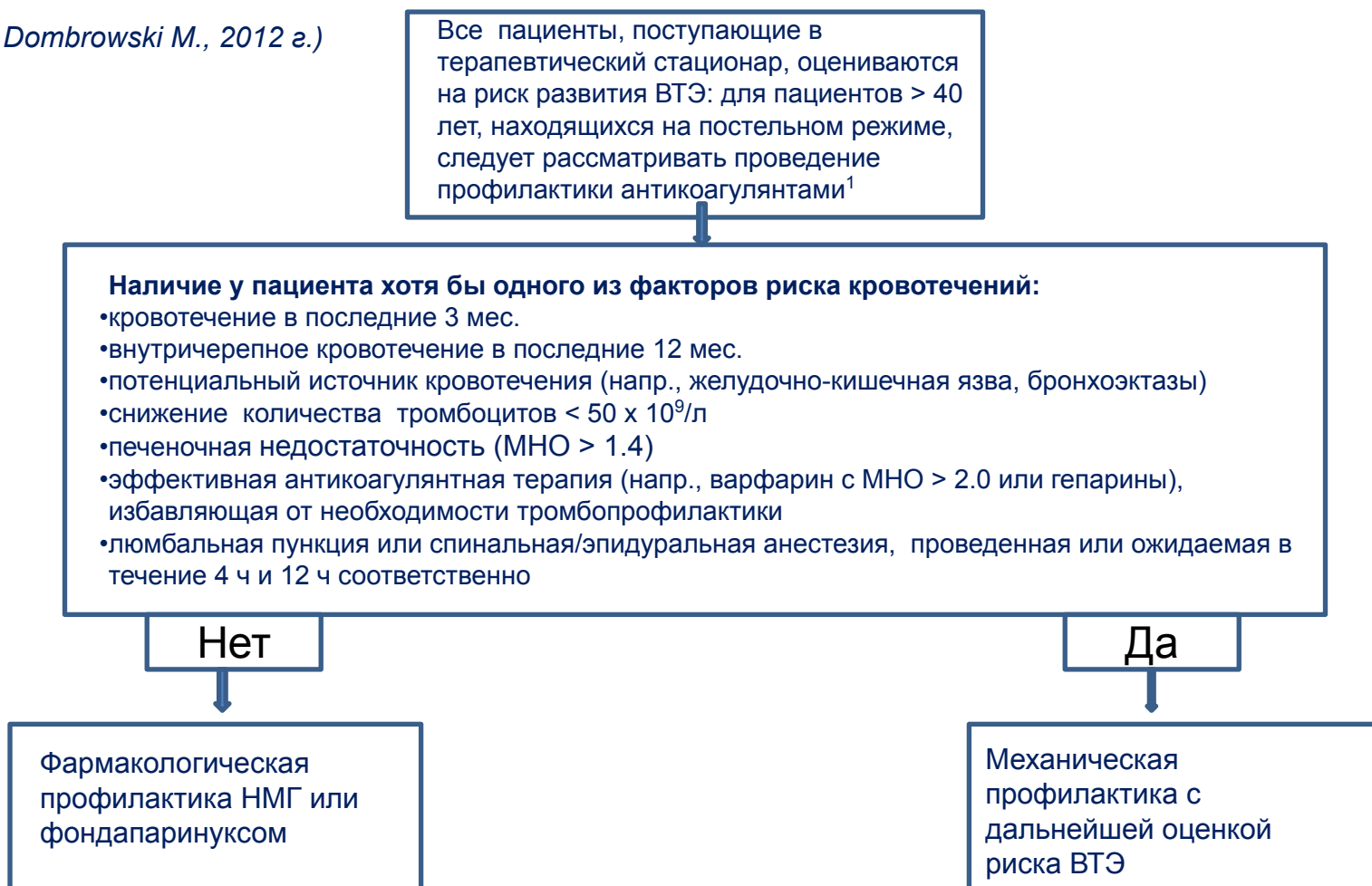
Виды профилактики ВТЭ

- механическая (*компрессионный трикотаж и устройство прерывистой пневматической компрессии (УПКК)*)
- фармакологическая (*низкие дозы гепаринов, фондапаринукс*)

Антиагреганты, флеботоники и местные средства (мази, гели) не относятся к средствам профилактики ВТЭО!

Алгоритм принятия решения о целесообразности применения профилактики ВТЭ при госпитализации терапевтического пациента

(Cohen A. u Dombrowski M., 2012 г.)



¹ - для пациентов < 40 лет при наличии значительной иммобилизации необходимо также рассматривать тромбопрофилактику, при отсутствии иммобилизации профилактика ВТЭ не показана

- Проведение профилактики ВТЭ должно рассматриваться у всех больных **старше 40 лет**, находящихся на постельном режиме **3 дня и более** и имеющих хотя бы один из факторов **риска ВТЭ**
- Все больные, поступающие **в блок интенсивной терапии**, считаются пациентами высокого риска ВТЭ и нуждаются в ее профилактике

Общие рекомендации всем больным

- Избегать дегидратации (за исключением особых клинических ситуаций)
- Ранняя физическая активизация
- Аспирин или другие антиагреганты не рассматриваются как профилактика ВТЭ
- При очень высоком риске ВТЭ (напр., рак или перенесенный ВТЭ) и при наличии противопоказаний для фармакологической и механической профилактики – временный кава-фильтр в НПВ с целью профилактики ТЭЛА

Профилактика ВТЭ: гепарины

- НМГ, доказавшие не меньшую эффективность, чем НФГ
- сравнительный анализ исследований с НМГ и НФГ у терапевтических пациентов показал одинаковую их эффективность в профилактике ВТЭ и меньший риск кровотечений при использовании НМГ
- Двукратное введение низких доз НФГ не уступает по эффективности трехкратному

Профилактика ВТЭ: НМГ и фондапаринукс

- По данным мета-анализа **гепарины снижают риск ТГВ на 60 %** (ОР 0.40; 95% ДИ 0.31-0.53) **и ТЭЛА на 42%** (ОР 0.58; 95% ДИ 0.43-0.80) с повышением риска больших (ОР 2.18; 95% ДИ 1.28-3.72) и малых кровотечений (ОР 1.74; 95% ДИ 1.26-2.41) в сравнении с плацебо или отсутствием лечения (*Alikhan R, et al 2006*)
- Профилактические дозы фондапаринукса в течение 6-14 дней оказались эффективнее плацебо на 47% (95% ДИ 7.7-69) в профилактике фатальных и нефатальных ТГВ и ТЭЛА у 644 терапевтических больных (*Cohen AT, 2009*)
-
- В сравнительных исследованиях фондапаринукс оказался таким же эффективным, как эноксапарин в дозе 40 мг/сут, но уступил последнему в дозе 30 мг 2 раза/сут
- Следует помнить о необходимости снижения дозы НМГ и фондапаринукса у пациентов со сниженной функцией почек

MEDENOX

Мультицентровое, в 3 параллельных группах, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое

Цель: оценить эффективность и безопасность

двух доз эноксапарина, 20 и 40 мг,

Назначение п\к, 1 раз\сут, в течение 10 ± 4 дней,

для профилактики венозного тромбоза у пациентов,

госпитализированных по поводу острых терапевтических

состояний.

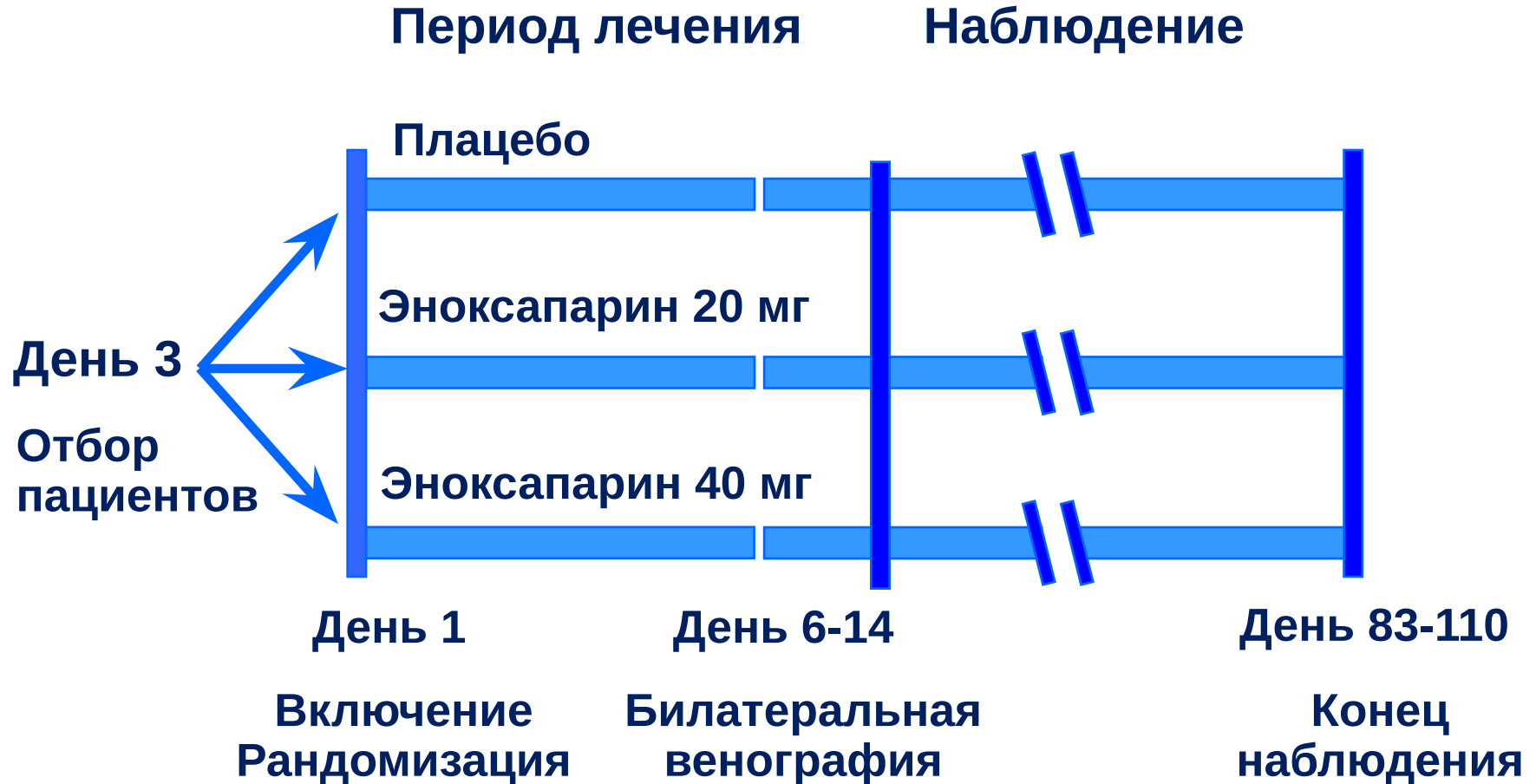
Критерии включения

- Сердечная недостаточность (NYHA класс III или IV)
- Выявленная острая дыхательная недостаточность или обострение хронической дыхательной недостаточности
- Острые инфекции, острые ревматические заболевания, обострения воспалительных заболеваний кишечника
- Больные,отягощенные одним из факторов риска

Факторы риска развития тромбозов

- *Возраст старше 75 лет*
- *Рак, настоящий или в анамнезе*
- *Тромбоз в анамнезе*
- *Ожирение (BMI > 30 кг/м² у мужчин и > 28.6 кг/м² у женщин)*
- *Варикозное расширение вен*
- *Гормонотерапия*
- *Хроническая сердечная недостаточность*
- *Хроническая дыхательная недостаточность*

Дизайн исследования



MEDENOX

Характеристика пациентов

- 1102 пациента в 60 центрах / 9 стран
- Средний возраст 73.4 ± 10.5 лет; 50% мужчин
- Среднее число факторов риска: 2 [от 0 до 7]
- Средняя продолжительность лечения: 7 дней [от 0 до 14], 6 - 14 дней у 84% пациентов

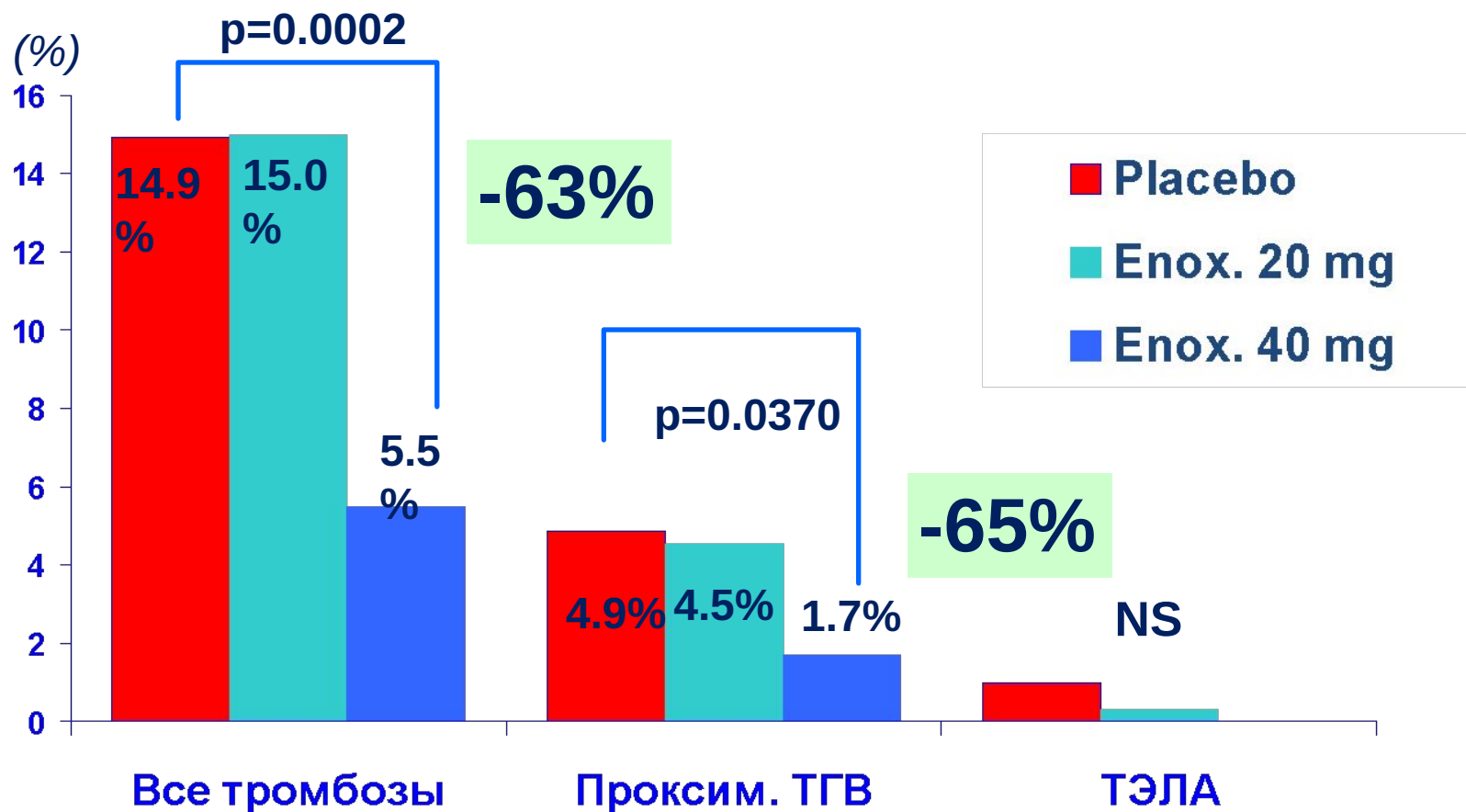


Конечные точки безопасности

- Смертность между 1 днем и 110 днем
- Кровотечения между 1 днем и 14 днем

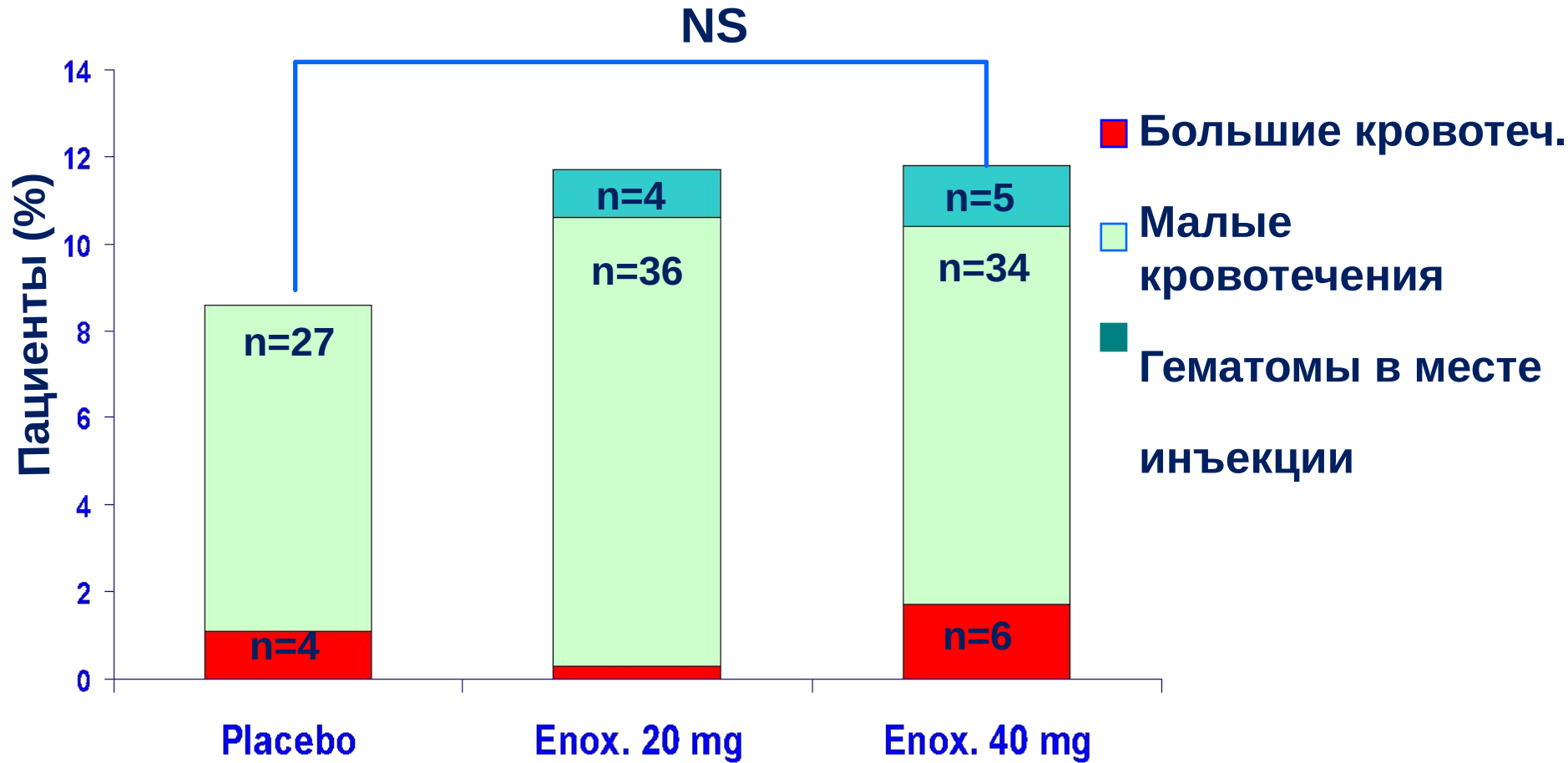
- *78.6% (n=866) оценены на наличие тромбоза*
- *Флебография - 718 больных*
- *Дуплексное сканирование - 148 больных*

Развитие венозных тромбозов к 14 Дню



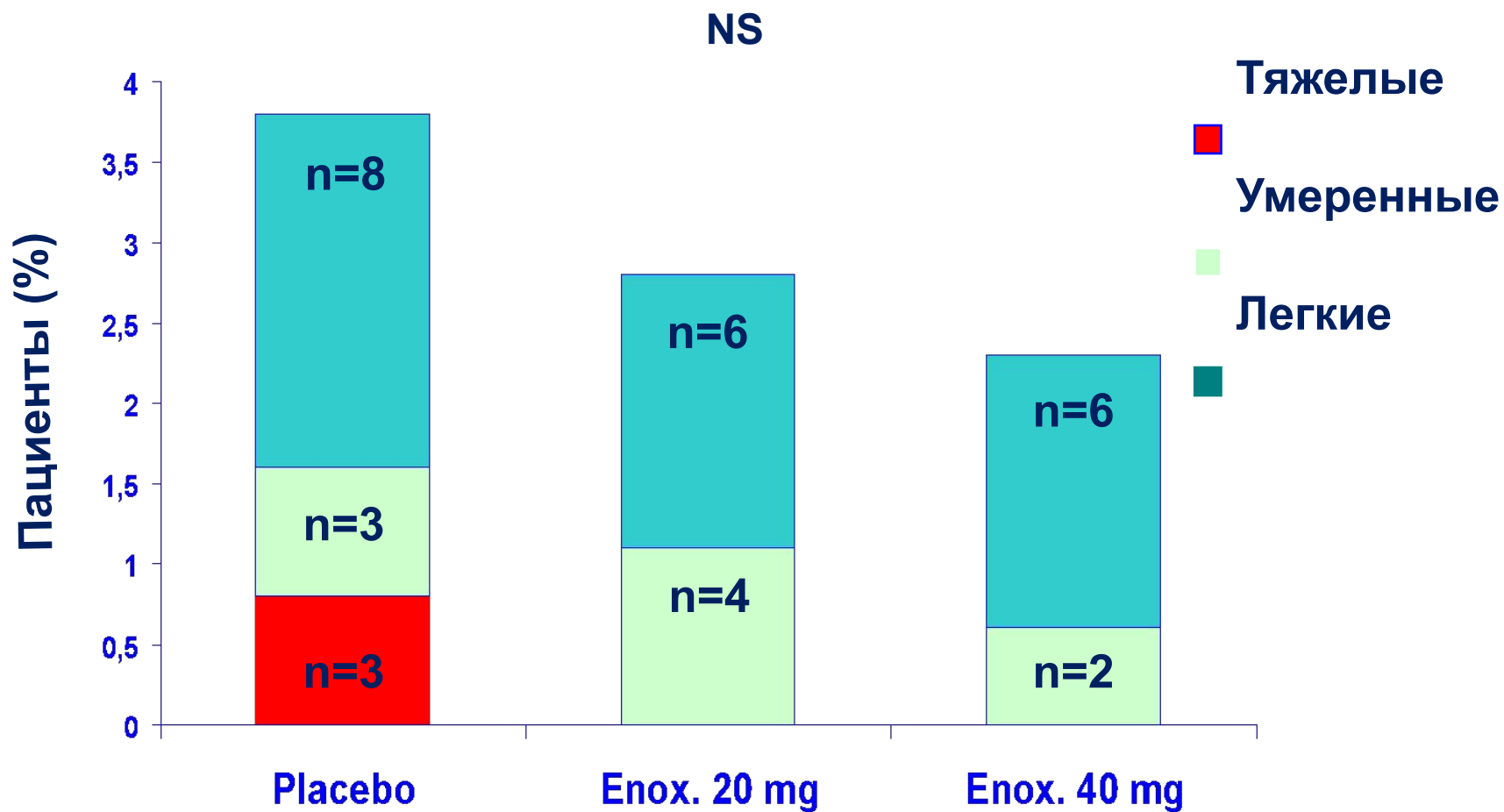
MEDENOX

Кровотечения. День 14



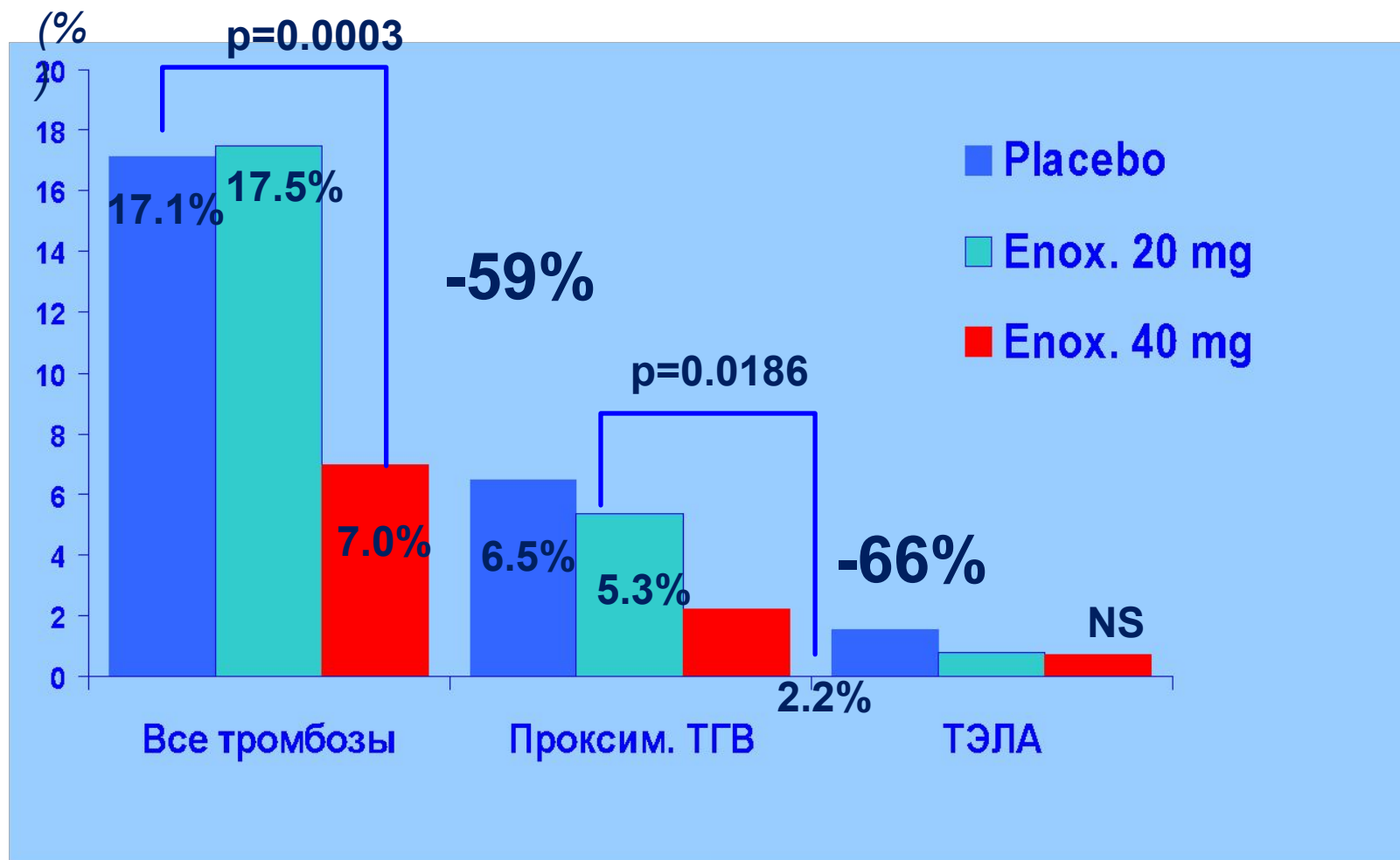
MEDENOX

Тромбоцитопения. 14 День



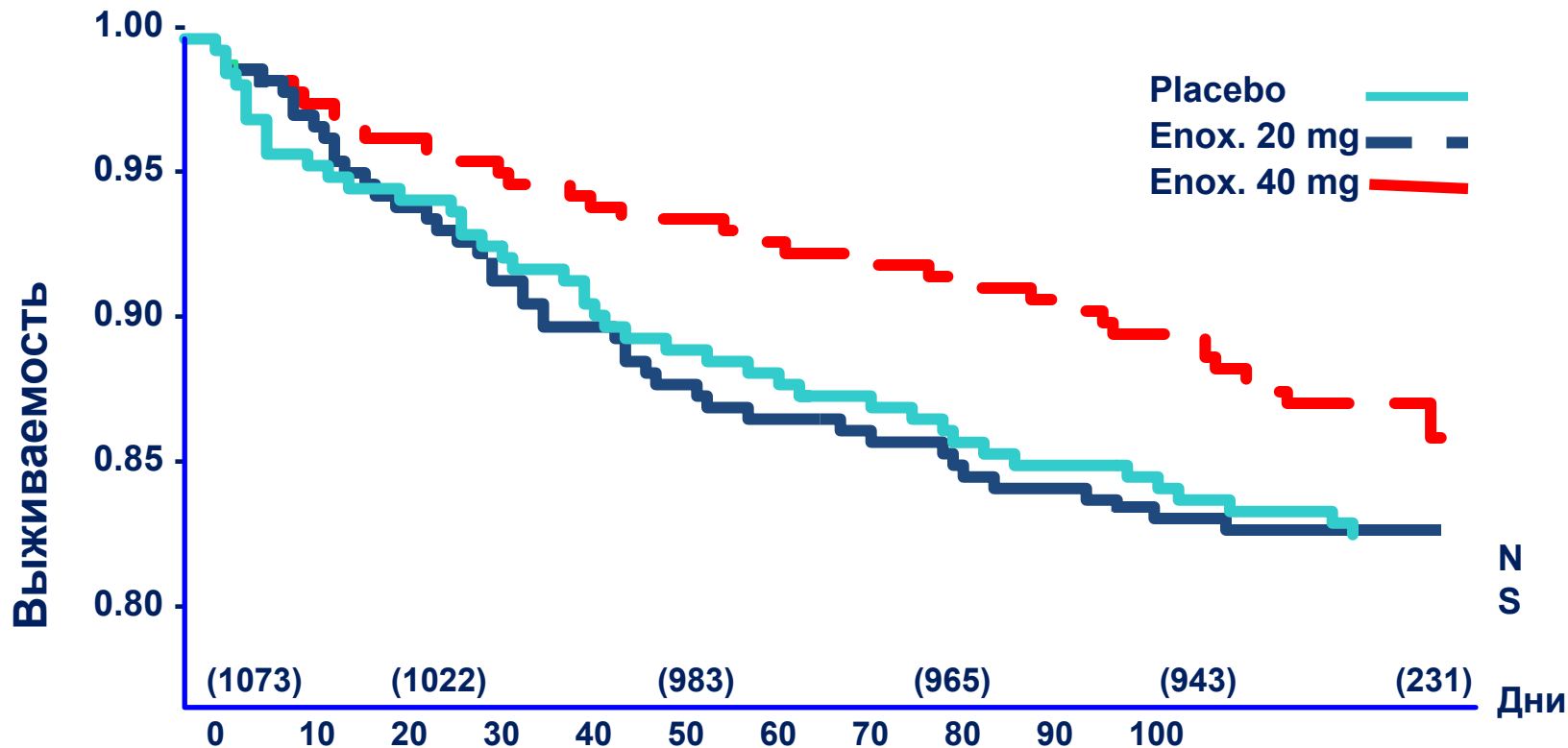
MEDENOX

Развитие венозного тромбоза. День 110



MEDENOX

Анализ выживаемости. День 100



*Kaplan Meier Estimate: Logrank Test, enox 40 mg versus placebo:
p=0.31, Hazard Ratio: 0.90; 95%CI [0.7 to 1.1]*

MEDENOX

Заключение

- Клексан 40 мг, п\к, 1 раз\сут, в течение 6-14 дней снизил риск развития венозных тромбозов **на 63%** (5,5% в группе Клексана 40 и 14,9% в группе плацебо)
- Эффект сохранился **через 3 месяца** наблюдения
- Эффект сохранялся без увеличения количества побочных эффектов, в частности кровотечений и тромбоцитопении.

Профилактика ВТЭ: продолжительность

Оптимальная продолжительность профилактической антикоагулянтной терапии у терапевтических пациентов остается неясной

- В трех больших исследованиях с НМГ (MEDENOX, PREVENT и ARTEMIS) длительность профилактики была **от 6 до 14 дней**
- В двух недавних исследованиях продление лечения НМГ на 28 дней (дополнительно к 10 начальным) привело к значимому снижению риска ВТЭ, но также и к значимому повышению риска больших кровотечений
- В исследовании EXLAIM преимущества продленной профилактики эноксапарином отсутствовали у пациентов, находившихся **на постельном режиме, старше 75 лет и женщин**

Профилактика ВТЭ: гепарининдуцированная тромбоцитопения

- Гепарин-индуцированная тромбоцитопения II типа у терапевтических пациентов встречается реже, чем у хирургических
- С целью ее предотвращения пациентам, принимающим гепарин более недели, начиная с 4-го дня, необходимо мониторировать уровень тромбоцитов крови
- *При наличии ГИТ в анамнезе профилактику ВТЭ следует проводить фондапаринуксом*

Тромбозы в общей хирургии

- Одна из главных причин послеоперационной летальности – 5%
- Часто приводят к инвалидизации пациентов
- Существенно повышают стоимость лечения
- Требуют дополнительных расходов на лечение и уход

«Профилактика послеоперационных венозных тромбозэмболических осложнений», Консенсус, 2000

Послеоперационные тромбоэмболические осложнения

	ТГВ	ТЭЛА	Фатальная ТЭЛА
Ортопедия	50 - 70 %	7- 30 %	5 %
артропл. т/б сустава	40 - 50 %		
артропл. кол. сустава	50 - 55 %		2,85 %
Онкология	30 - 40 %		
Проктология	35 %	4 %	0,2 %
Торакальная хирургия	31 %	1,6 %	0,9 %
Гинекология	18 %		
Общая хирургия	25 %		

Без профилактики

(1) CLAGETT G.P., Chest-1995 ; 108(4) S : 312-334

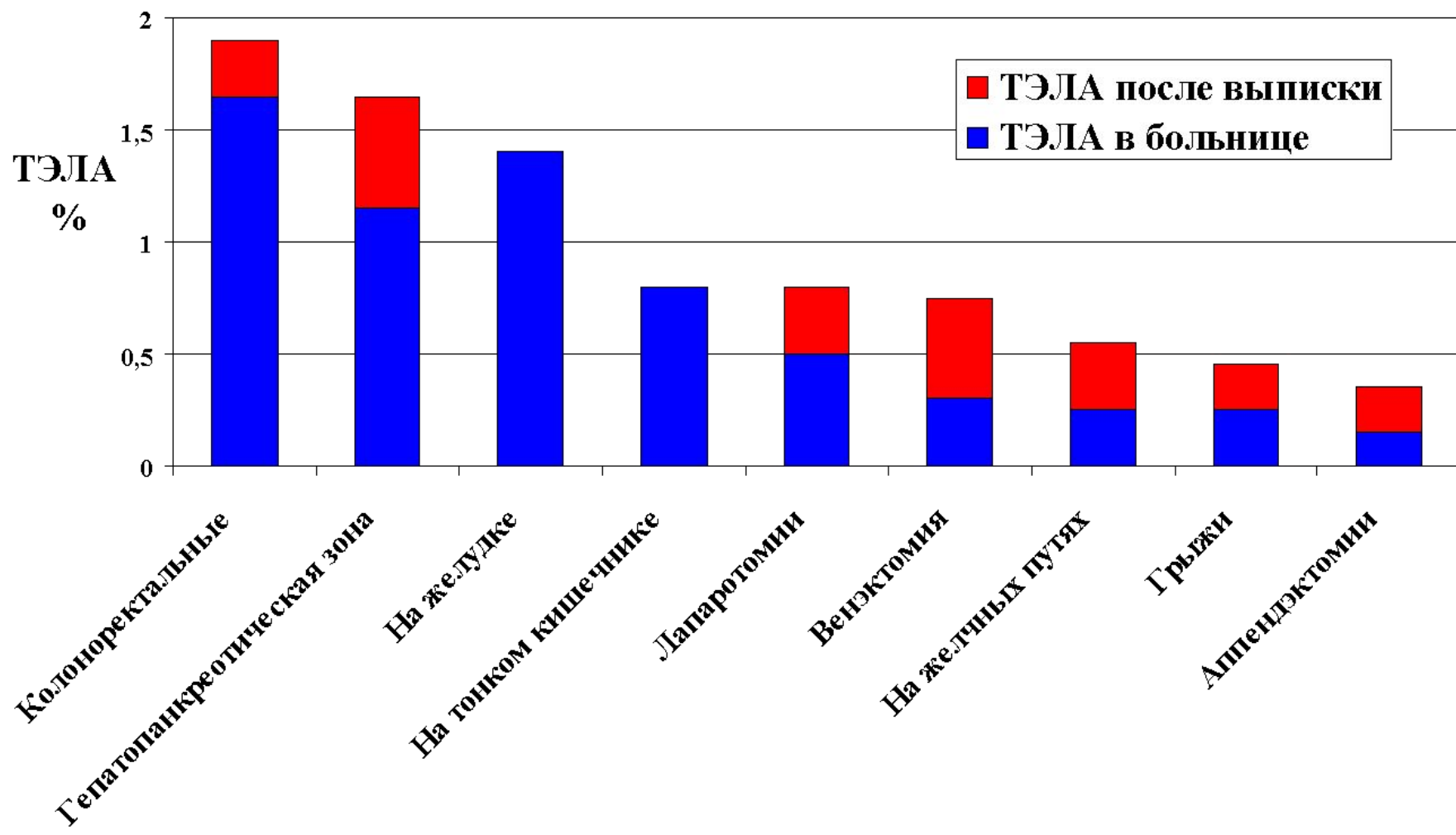
(2) ELIAS A., FESSINGER J-N., Maladie thrombo-embolic veineuse, Masson ed., Paris, 1995

Послеоперационные тромбоэмболические осложнения

Факторы риска

- ТЭЛА/венозный тромбоз в анамнезе
- Варикозные вены
- Онкологические заболевания
- Характер и длительность операции
- П/о осложнения
- Общая анестезия
- Возраст > 40 лет
- Ожирение
- Дегидратация/полицитемия
- Инфекция/сепсис
- Лечение эстрогенами
- НК
- Дыхательная недостаточность
- Постельный режим
- Травма
- Послеродовый период
- Тромбофилии

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ТЭЛА ПОСЛЕ ВЫПИСКИ у больных, перенесших различные общехирургические операции



Степени риска послеоперационных венозных тромбозов *

Риск	Факторы риска, связанные с:	
	операцией	состоянием больного
Низкий (IA)	I. Неосложнённые в-ва продолжительностью до 45 мин. (например, аппендэктомия, грыжесечение, роды, аборт, трансуретральная аденомэктомия и др.)	A. - Отсутствуют
Умеренный (IB, IC, IIA, IIB)	II. Большие в-ва (например, холецистэктомия, резекция желудка или кишечника, осложнённая аппендэктомия, кесарево сечение, ампутация матки, и др.)	B. <ul style="list-style-type: none"> - Возраст >40 - Варикоз - Эстрогены - НК - Дегидратация - Инфекция <ul style="list-style-type: none"> - Постельный режим >4 дней - Ожирение - Послеродовой период (1 месяц)
Высокий (IIC, IIIA, IIIB, IIIC)	III. Расширенные в-ва (например, гастрэктомия, панкреатэктомия, колэктомия, экстирпация матки и др.)	C. <ul style="list-style-type: none"> -Онкологические заболевания - ТГВ и ТЭЛА в анамнезе - Паралич нижних конечностей - Тромбофилии

* C. Samama и M. Samama в модификации

Способы профилактики венозных тромбозэмболических осложнений

Степени риска	Способы профилактики
Низкая	<ul style="list-style-type: none">○ Ранняя активизация больных○ Эластическая компрессия нижних конечностей *
Умеренная	<ul style="list-style-type: none">○ НМГ (Клексан 20 мг) × 1 раз в день п/к или○ НФГ 5000 ед. × 2-3 раза в день п/к или○ Длительная прерывистая пневмокомпрессия ног
Высокая	<ul style="list-style-type: none">○ НМГ (Клексан 40 мг) × 1 раз в день п/к или○ НФГ 5000 – 7500 ед. × 3-4 раза в день п/к или+ Методы ускорения венозного кровотока
Особые случаи	<ul style="list-style-type: none">○ Лечебные дозы НМГ или НФГ+ Парциальная окклюзия нижней полой вены (имплантация фильтра, пликация)

* Указанные мероприятия следует проводить у всех без исключения пациентов.

Послеоперационная профилактика ТГВ в общей хирургии: Клексан в сравнении с НФГ

- *Мета-анализ* 3-х открытых, рандомизированных, многоцентровых исследований
 - 892 пациента, возраст >40 лет, время операции >40 мин, с одним (по крайней мере) риск-фактором
 - Абдоминальные, гинекологические, торакальные или урологические операции под общим наркозом
 - Три группы Клексан / НФГ исследования:
 - Клексан группы - подкожное введение 20,40 и 60 мг за 2 часа перед операцией, затем 1 раз в день в течение 7 дней
 - НФГ группы: 5 000 IU НФГ подкожно за 2 часа перед операцией, затем каждые 8 часов в течение 7 дней.
- Критерий эффективности: ТГВ, обнаруженные с помощью меченого йодом (125) фибриногена

Послеоперационная профилактика ТГВ в общей хирургии: Клексан в сравнении с НФГ

Частота ТГВ %	I (КЛЕКСАН 20 мг)	Исследование II (КЛЕКСАН 40 мг)	Исследование III (КЛЕКСАН 60 мг)
КЛЕКСАН	2,8	2,8	3,8
НФГ	3,8	2,7	7,6

(1) SAMAMA M., BERNARD P., BONNARDOT J.P. et coll. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of post-operative thrombosis. Br. J. Med. 1988 ; 75 : 128-31.

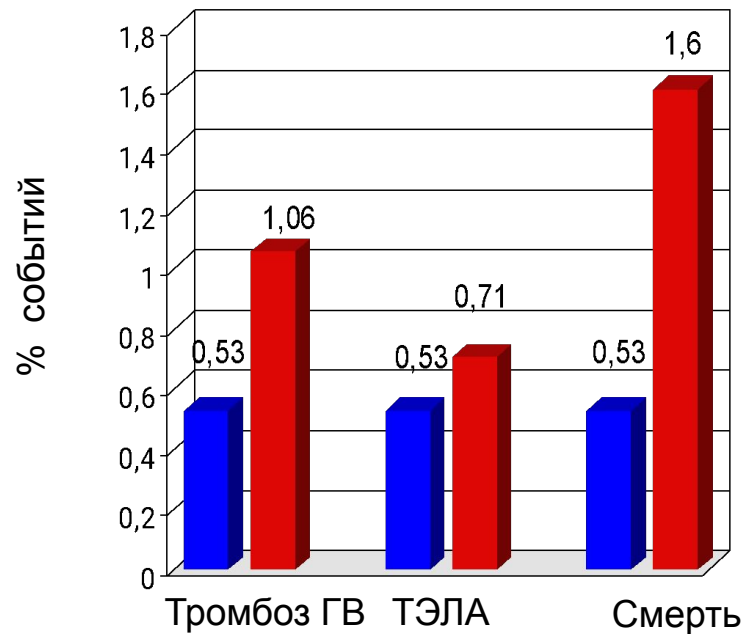
Профилактика ТГВ Клексаном в общей хирургии в сравнении с НФГ

- Многоцентровое, открытое
- 1 122 пациентов старше 40 лет
- Общехирургическая операция продолжительностью более 60 минут
- 2 группы:
 - одна инъекция КЛЕКСАНА (20 мг/день)
 - две инъекции гепарина 5 000 IU /день
 - продолжительность лечения 7-10 дней
- Критерий эффективности:
 - Доплер-тест и/или плетизмография, проведенные на 7-10 день или ранее при появлении подозрения на ТГВ
- Критерии переносимости:
пре- и постоперативные кровотечения, число гематом и трансфузий

Профилактика ТГВ Клексаном в общей хирургии в сравнении с НФГ

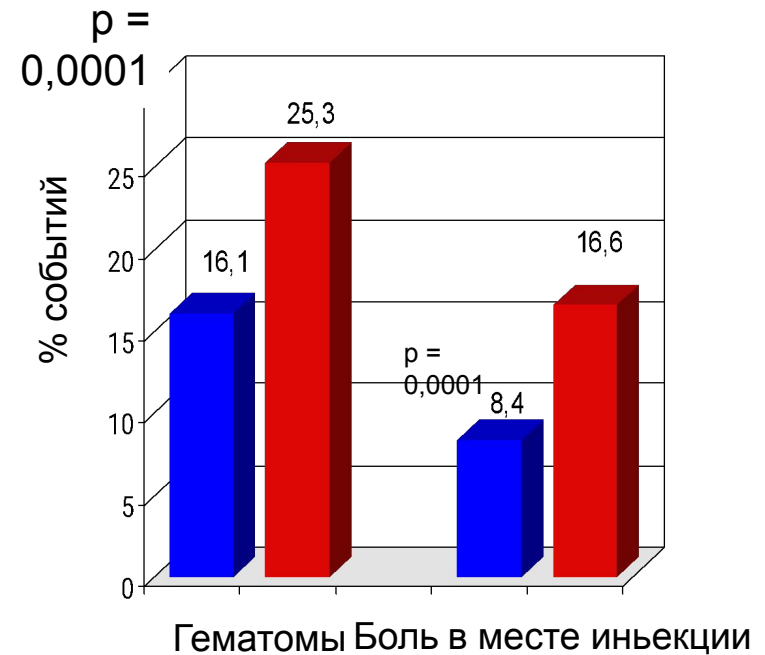
Эффективность

n = 1122



Переносимость

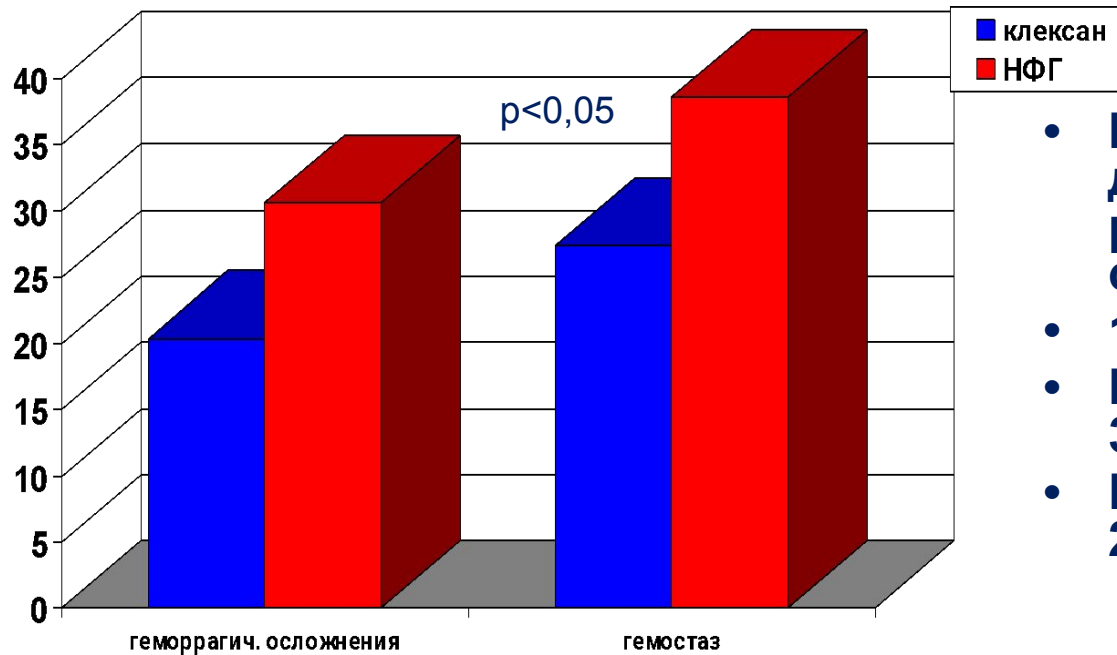
n = 1122



■ КЛЕКСАН 20мг/день ■ Гепарин 2 x 5 000 IU/день

(1) GAZZANIGA G.M., *Prophylaxie des Thromboses Veineuses Profondes en chirurgie générale*, *International Surgery* 1993; 78: 271-275

Профилактика ТГВ Клексаном в общей хирургии в сравнении с НФГ



- Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное
- 1427 пациентов
- НФГ (n=709)
3x5000 МЕ/день
- КЛЕКСАН (n=718)
20 мг/день

Лучшая переносимость при проведении общехирургических операций по сравнению с НФГ.

Клексан: эффективность и безопасность в акушерстве

- Клексан более эффективно предупреждает развитие ТГВ и ТЭЛА и более безопасен, чем нефракционированный гепарин в акушерстве

(Fejgin MD, Lourwood DL., 1994)

Применение Клексана во время родов и в послеродовом периоде высокоэффективно и безопасно

Рекомендуемые дозы Клексана в зависимости от степени риска

- Умеренная степень риска – 20 мг\сут п.к :
 - Холецистэктомия;
 - Резекция желудка;
 - Осложненная аппендэктомия
 - переломы голени у больных моложе 40 лет
 - Кесарево сечение
 - Ампутация матки и др.
- Введение проводится в течение 7-10 дней, начиная за 2 часа до операции

Рекомендуемые дозы Клексана в зависимости от степени риска

- Высокая степень риска – 40 мг\сут п\к :
 - Гастрэктомия;
 - Панкреатоэктомия;
 - Колонэктомия
 - операции остеосинтеза, протезирование на бедре, тазобедренном и коленном суставах
 - Экстирпация матки
- Введение проводится в течение 7-10 дней, начиная за 12 часов до операции.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ