



Антитромботическая профилактика при кардиоваскулярной патологии в профессиональной клинике

Д.м.н. Стуров В.Г.

Центр постдипломного медицинского образования
Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет

Новосибирск, 24 сентября 2015 г.

Эпидемиология ВТЭО

1/3 населения земного шара
страдают нарушением гемостаза и
тромбоэмболией



Эпидемиология ВТЭО

В России «венозных» пациентов становится больше на **90-100** тыс. человек **в год**.



Население среднего города



Эпидемиология ВТЭО

80% ТГВ сегодня протекает **асимптомно!**

В **70%** случаев **ТЭЛА** определяется после **смерти пациента**

70% умерших — это **больные терапевтического профиля.**

Почему необходимо проводить тромбопрофилактику?

- Высокая распространенность ВТЭО, высокая летальность в стационаре и **после выписки из него;**
- Все госпитализированные пациенты имеют один и более факторов риска ВТЭО, 40% имеют **три и более факторов риска;**
- ТГВ в большинстве случаев **клинически не проявляется;**
- **Скрининг** пациентов с факторами риска (УЗИ и др.) **малоэффективен;**
- **Нередко ТЭЛА развивается после выписки из стационара.**
- **Помимо тяжелых последствий это создает у врачей иллюзию низкой частоты развития ТЭЛА**

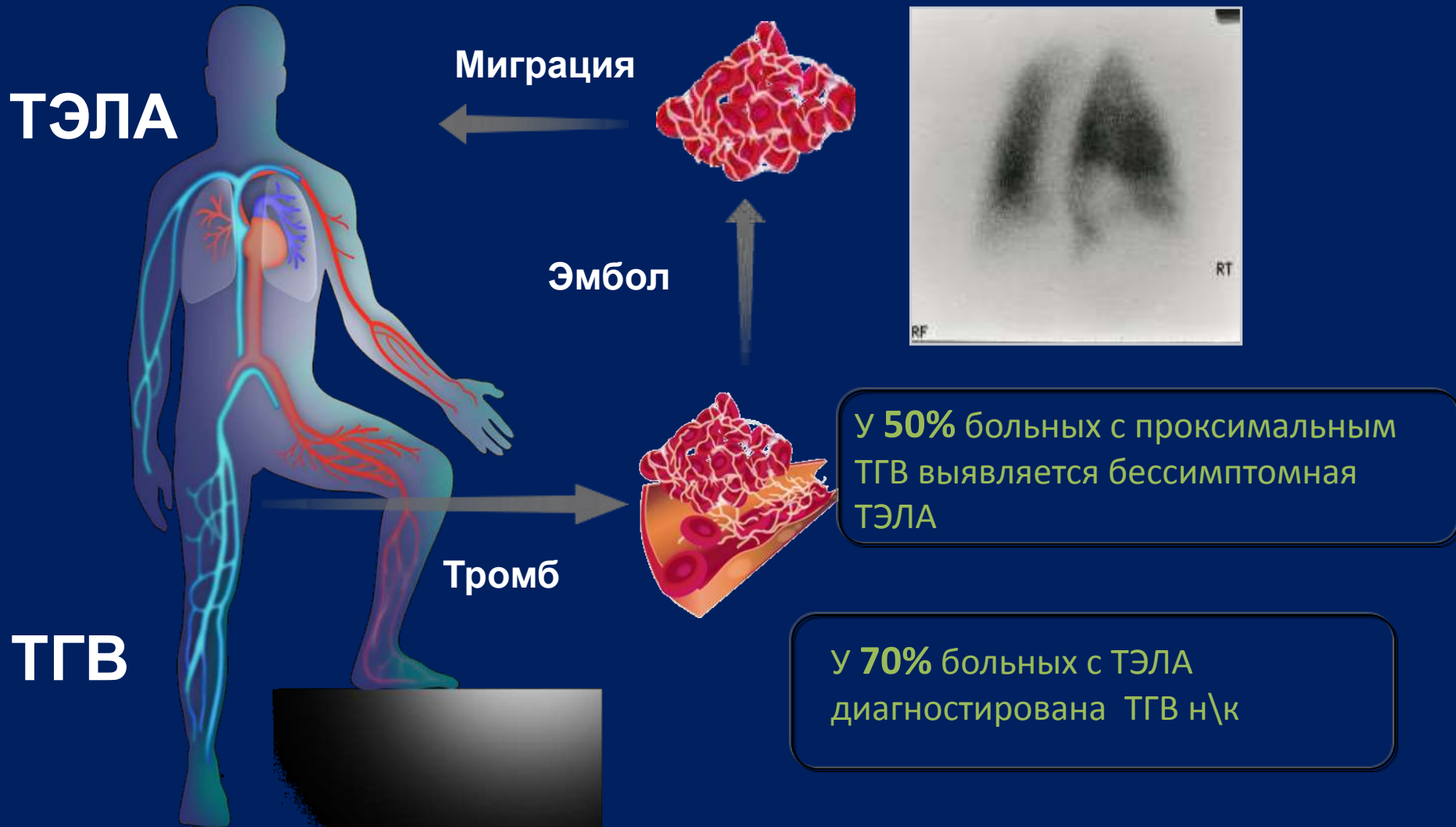
Тромбопрофилактика высоко эффективна

- Эффективна в **предотвращении** ТГВ, симптоматических ВТЭО и смертельных ТЭЛА
- Многократная демонстрация **затрат-эффективности**

ENDORSE: как часто проводят профилактику ВТЭО у нехирургических больных в группах риска

- Бангладеш - 3%
- Таиланд - 4%
- Румыния - 18%
- Индия - 19%
- **Россия - 20%**
- Алжир - 27%
- Тунис - 29%
- Австралия - 42%
- Чехия - 44%
- Ирландия - 47%
- США - 48%
- Франция - 53%
- Португалия - 58%
- Бразилия - 59%
- С. Аравия - 62%
- Швейцария - 61%
- Колумбия - 64%
- Испания - 64%
- Германия - 70%

Венозные тромбоэмболические осложнения: тромбоз глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии



Частота возникновения ВТЭО у госпитализированных больных без профилактики (по данным объективных методов диагностики)

Терапевтические больные	10-20%
Общая хирургия	15-40%
Крупные гинекологические операции	
Нейрохирургия	
Сердечная недостаточность (III-IV ФК)	20-40%
Инсульт	20-50%
Артропластика бедренного или коленного сустава	40-60%
Тяжелобольные	10-80%
Крупная травма	40-80%
Повреждение спинного мозга	60-80%

Основные принципы первичной профилактики ВТЭО

1. Оценка развития ВТЭО (низкий, умеренный, высокий) у всех госпитализируемых пациентов.
2. Профилактику следует проводить всем госпитализируемым больным.
3. Объем и продолжительность профилактических мер должны соответствовать риску развития ВТЭО.
4. Физические меры профилактики показаны всем больным вне зависимости группы риска.
5. В группах умеренного и высокого риска необходима антикоагулянтная (фармакологическая) профилактика.
6. В группах низкого риска – возможно применение механических способов тромбопрофилактики (эластический трикотаж, ранняя активизация и т.п.)

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО.



- Профилактика ВТЭО должна проводиться от 6 до 14 сут. У больных с сохраняющимися факторами риска ВТЭО (в частности, при длительном ограничении двигательного режима) следует рассмотреть вопрос о продлении использования антикоагулянтов на срок, как минимум, до 6 недель.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- **ингибирование активации и агрегации тромбоцитов** (антитромбоцитарные препараты)
- **инактивация тромбина** (НФГ, НМГ, ксимелагатран)
- **инактивация Ха фактора** (НМГ, фондапаринукс, дабигатран)
- угнетение образования витамин К зависимых факторов свёртывания крови (АВК - варфарин)
- **Оральные антиромбины (НОАК)**: апиксабан, рео-про, ривароксабан,.....
- тромболитическая терапия (стрептокиназа, альтеплаза, тенектеплаза)

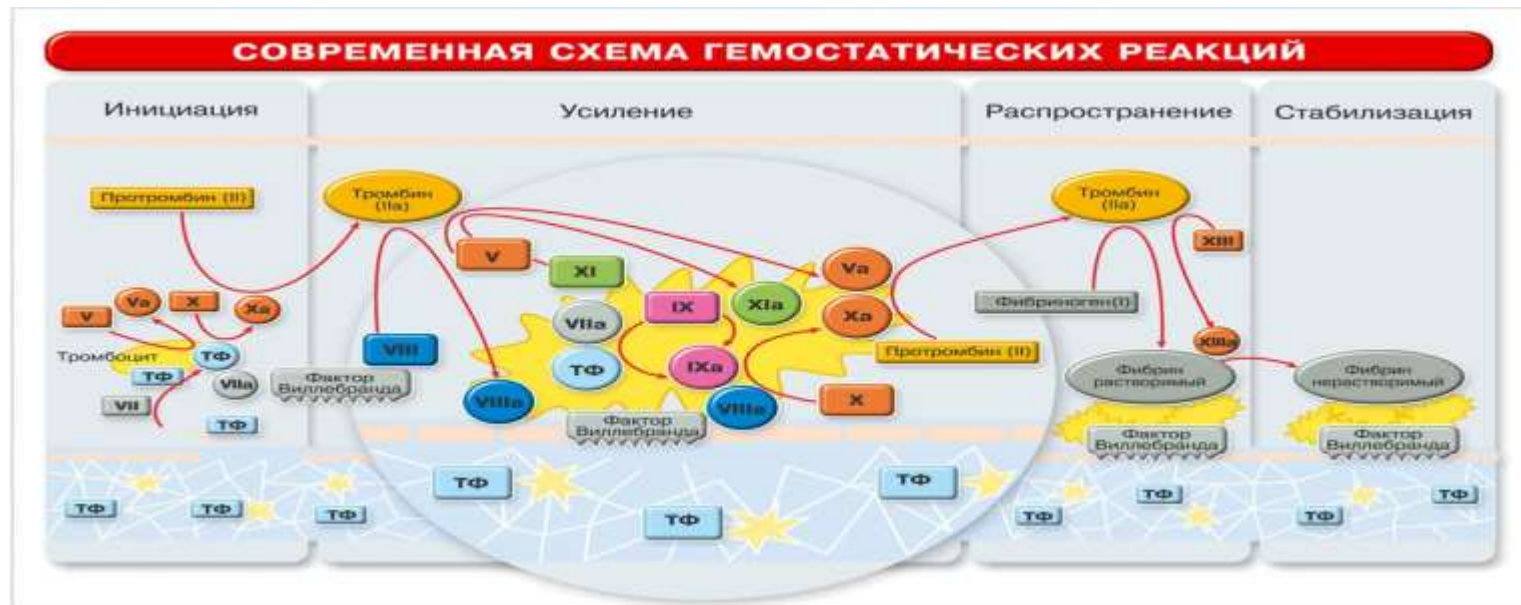
Антиагреганты, в том числе аспирин,

а также декстраны, флеботоники и местные средства любого состава (мази кремы, гели)

не относятся к средствам профилактики ВТЭО

(не влияют на коагуляционное звено гемостаза)

ОДНАКО, Аспирин, клопидогрел и тикагрелор входят в стандарт вторичной профилактики ОКС



Шкала оценки риска ВТЭО Padua

Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 месяцев назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет ≥ 3 дней)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор V Лейден, G20210A мутация протромбина, антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или операция ≤ 1 месяца назад	2
Возраст ≥ 70 лет	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматологическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжение использования гормональной заместительной терапии или пероральных контрацептивов	1

Высокий риск при сумме баллов ≥ 4

Факторы риска тромбоза

Возраст старше 40 лет (>40,>60,>75)	Общая анестезия
Беременность, послеродовый период	Полицитемия, тромбоцитозы
Послеродовый период	Тромбофилии
Хирургические вмешательства (особенно - ортопедические)	Сахарный диабет Гипотиреоз
Оральные контрацептивы, ГЗТ (МГТ)	Патология печени
ХСН Воспалит. процессы, инфекции	Травмы, ожоги
Курение	Эмоциональные стрессы
Ожирение (ИМТ>25кг/м ² , ОТ>80см жен., >94см муж.)	Длительная иммобилизация, гиподинамия, постельн. режим >3дн.
Злокачественные опухоли	Катетеризация сосудов
Химиотерапия	СКВ, другие сист. заболевания
Нефротический синдром	Заболевания легких

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО.



Классы подверженности риску

- ишемический инсульт с параличом
 - острое заболевание легких с ИВЛ
- } 3
- Недавний инфаркт миокарда
 - ХСН III-IV ФК по NYHA
 - острое заболевание легких без ИВЛ
 - сепсис
 - инфекция/острое воспаление + постельный режим
- } 2
- инфекция/острое воспаление без постельного режима
 - катетер в центральной вене
- } 1
- нет острого риска
- } 0



Предрасполагающие факторы

- нет
- } 0
- дегидратация
 - полицит-я/тромб-тоз
 - варикоз вен н/к
 - семейн. анамн. ВТЭО
 - ГЗТ
 - ожирение
- } 1
- возраст >65 лет
 - беременность
 - оральные контр-вы
 - нефротич. синдром
 - миелопролиф. заб-е
 - ≥2 факторов катег. 1
- } 2
- тромбофилия
 - ВТЭО в анамнезе
 - активный рак
 - ≥3 факторов катег. 1
 - ≥3 факторов катег. 2
- } 3

Профилактика ВТЭО у нехирургических пациентов. АССР 9

Препарат	Режим профилактики
НФГ	п/к 2500-5000 МЕ 2-3 р/сут
Эноксапарин (Клексан)	п/к 40 мг 1 р/сут
Далтепарин (фрагмин)	п/к 5000 МЕ 1 р/сут
Надропарин (фраксипарин)	п/к 0,4 мл при массе ≤ 70 кг п/к 0,6 мл при массе > 70 кг
Фондапаринукс (Арикстра)	п/к 2,5 мг 1 р/сут

- У больных с кровотечением или высоким риском кровотечения-механические способы профилактики [2С]
- Когда риск кровотечения уменьшится, перейти на антикоагулянты, если опасность ВТЭО сохраняется [2В]

«Нехирургические» пациенты

НМГ, НФГ или фондапаринукс используются у больных с декомпенсацией ХСН, тяжелым заболеванием легких, а также старше 40 лет, вынужденных соблюдать постельный режим с 1 или более дополнительными факторами риска (активный рак, ВТЭО в анамнезе, воспалительные заболевания кишечника, ОНМК с парезом или плегией и др.)

При ОНМК – со 2-х суток заболевания и в течение всего периода
обездвиженности

Продолжительность использования антикоагулянтов

6 – 14 суток

При сохранении факторов риска ВТЭО (напр., сохранении ограничения двигательного режима) возможно продление использования антикоагулянтов **до 6 недель**

Первичная профилактика ВТЭ у больных терапевтического профиля

1. ХСН III-IV ФК

2. ХОБЛ, тяжелая дыхательная недостаточность

3. Постельный режим + 1 и более факторов
риска ВТЭ*

- возраст старше 40 лет
- рак
- ВТЭ в анамнезе
- о.воспаление, сепсис
- о.неврологическое заболевание
- воспалительное заболевание кишечника

* - более половины терапевтических пациентов имеют 2 и более факторов риска ВТЭ

«Новые» антикоагулянты

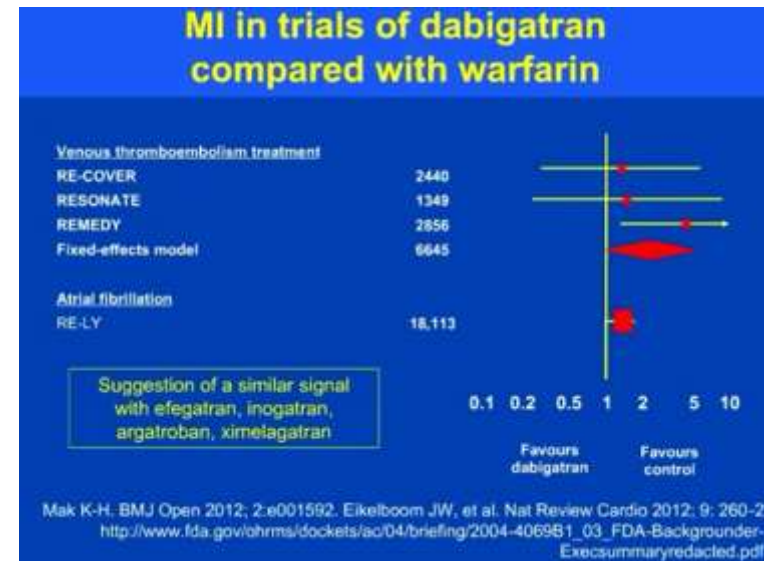
Ривароксабан («Ксарелто»)

Дабигатрана этексилат («Прадакса»)

Апиксабан («Эликвис»)

Нежелательные реакции, неудобства:

- ЖК-кровотечения
- Инфаркт миокарда и др. ССО (дабигатран)
- Двукратный прием в сутки (апиксабан, дабигатран)
- Невозможность лаб.контроля
- Не прописаны дозы для нехирургических пациентов (лишь лечение тромбозов и профилактика рецидивов)



J.Eikelboom, 2014

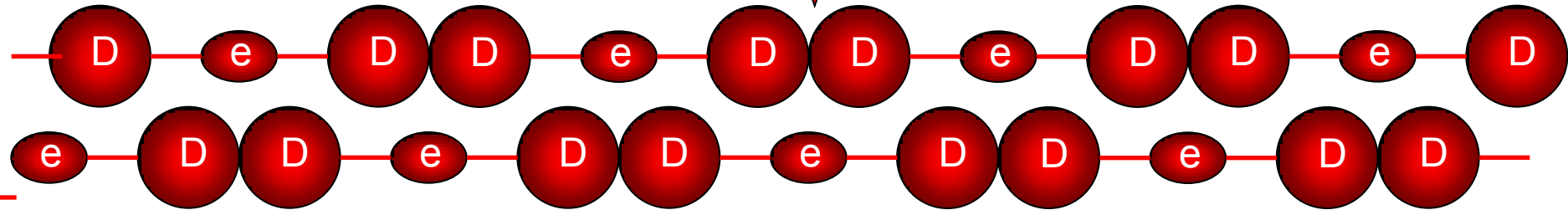
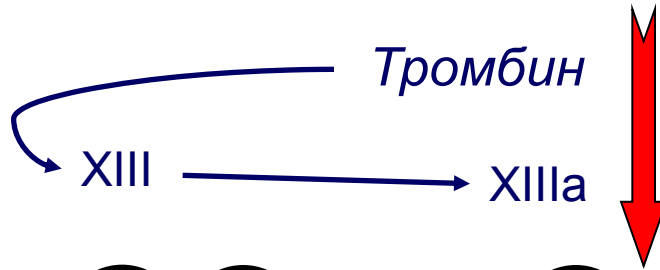
«Новые» антикоагулянты

	ВТЭ профилактика	ВТЭ лечение	Фибрилляция предсердий
Дабигатран («Прадакса»)	150*-220мг 1 р. в сут.	150 мг 2р. в сут.	110-150 мг 2р. в сут.
Ривароксабан («Ксарелто»)	10мг 1 р. в сут.	20мг 1 р. в сут.	20мг 1 р. в сут.
Апиксабан («Эликвис»)	2,5мг 2 раза в сут.	5мг 2 раза в сут.	5мг 2 раза в сут.

* - для пациентов: старше 75 лет, с умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), принимающих амиодарон, верапамил, ХИНИДИН (Российские клинические рекомендации по профилактике ВТЭО в травматологии и ортопедии, «Травматология и ортопедия», прилож.1 (63)-2012г.)

Одним из вариантов контроля
за пациентами с высоким риском развития
и рецидива тромбоза, дополняющим
клиническую и лабораторную оценку
риска тромбообразования
является исследование в крови
уровня **маркеров тромбообразования:**
D-димер, РФМК, t-РА/РАI-1

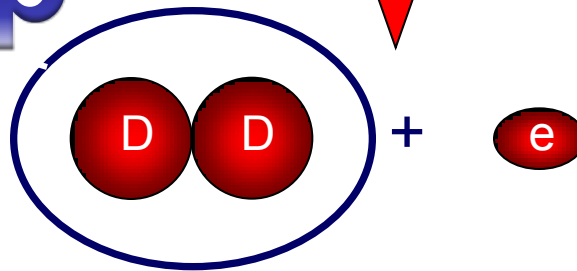
Фибрин-полимер



Поперечно-сшитый фибрин



D-димер



Однако...

Важный и трудный вопрос:

**Не возобновится ли активация гемостаза
после отмены антикоагулянтной профилактики?**

**Лабораторная диагностика лишь дополняет
клинические данные оценки риска развития ВТЭ!**

Стратификация риска ВТЭ клинически понятна, доступна?..

С чем может быть связано недостаточное назначение
антикоагулянтной профилактики?

- **опасение кровотечений;**
- недооценка актуальности ;
- видим не все смерти от ТЭЛА (постгоспитальная летальность):
при неправильном назначении или «неназначении» антикоагулянтов;
- недостаточная информированность врачей;
- сложность оценки риска развития ВТЭ;
- опасения в отношении стоимости профилактики;
- недостаточная ответственность ?

Оценка риска кровотечений:

- Кровотечения в анамнезе, характер менструального цикла у женщин, отягощенная наследственность, гиперчувствительность, применение антитромботических средств, сопутствующая патология

- Скрининговые тесты гемостаза:

- ✓ число тромбоцитов
- ✓ АЧТВ
- ✓ Протромбиновое время (МНО)
- ✓ Фибриноген
- ✓ Время кровотечения по Айви

Ann Intern Med. 2003; 138:W15-W24

- Оценка функции печени, почек (клиренс креатинина)

Оценка риска кровотечений (HAS-BLED)

<u>Состояние</u>	<u>Баллы</u>
Артериальная гипертензия	1
Нарушение функции почек	1
Нарушение функции печени	1
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе	1
Неустойчивое МНО	1
Возраст ≥ 65 лет	1
Лекарственные препараты (НПВП, АСК)	1
Алкоголь	1

Высокий риск – 3 и более баллов



Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр).

Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года УДК 616.12–008.46–036.12 (083.13)

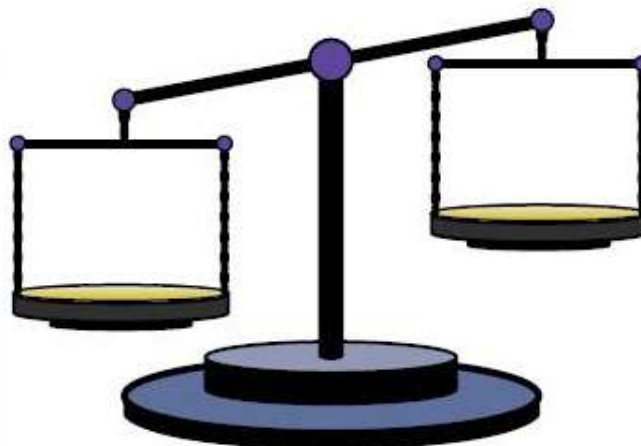
Сердечная Недостаточность. Том 14, № 7 (81), 2013 г.

Риск тромбозов (инсультов)

CHA ₂ DS ₂ VASc	0–9 баллов
ХСН	1 балл
Гипертония	1 балл
Возраст >75 лет	2 балла
Диабет	1 балл
Инсульт	2 балла
ССЗ (ПИК, ЗПС, АС)	1 балл
Возраст 64–75	1 балл
Женский пол	1 балл

Частота инсультов за год (%)

1 балл	8203 б-х	2,01
2 балла	12771 б-й	3,71
3 балла	17371 б-й	5,92
4 балла	13887 б-х	9,27
5 баллов	8942 б-х	15,26
6 баллов	4244 б-х	19,74
7 баллов	1420 б-х	21,5
8 баллов	285 б-х	22,38
9 баллов	46 б-х	23,64



Риск кровотечений

HAS-BLED	0–9 баллов
Гипертония (>160)	1 балл
Нар. ф-ции печени* и/или почек**	1 балл
Инсульт	1 балл
Кровотечения (любые)	1 балл
Лабильное МНО***	1 балл
Возраст >65 лет	1 балл
Алкоголь	1 балл
Аспирин, НПВП	1 балл

* – билирубин x 2 раза ВГН или АСТ/АЛТ x 3 раза ВГН

** – диализ, СКФ <30 мл/мин

*** – контроль < 60% времени

>3 баллов = ↑ риск кровотечений

Контроль каждого из факторов снижает риск кровотечений и увеличивает безопасность лечения ОАКГ

Если по CHA₂DS₂VASc > 1 балла + > баллов, чем по HAS-BLED = терапия ОАКГ высокоэффективна и безопасна

Однако...

Следует отметить, что у госпитализированных пациентов назначением антикоагулянтов врач переводит активность системы свертывания из гиперкоагуляции в «нормокоагуляцию», а не из «нормы» в гипокоагуляцию.

У подавляющего большинства пациентов важнее оценить, достаточной ли является стандартная профилактическая доза гепарина, чем уменьшать дозировку антикоагулянта из опасения кровотечения



СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ НМГ И НФГ

(на основании инструкций по применению препаратов и действующих стандартов-РЛС 2015)

МНН	Направление профилактики или лечения						
	Общая хирургия	Ортопедическая хирургия	Длительный постельный режим	ТГВ и ТЭЛА	Нестаб. стенокард. и инфаркт миокарда	Гемодиализ	Акушерство: профилактика и лечение тромбофилий
Эноксапарин (Клексан)	7-10 дней (4000 МЕ)	10-35 дней (4000 МЕ)	6-14 дней (4000 МЕ)	10 дней 150 МЕ/кг 1 раз/сутки или 100 МЕ/кг 2 раза.	2-8 дней 100 МЕ/кг 2 раза/сутки	Каждую процедур. 50-100 МЕ/кг	4000 МЕ 1-2 раза в сутки (вся берем. + 1 мес. лактации); либо 1 мг/кг в сутки.
Надропарин (Фраксиаприн)	7-10 days (0,3-0,4)	10-35 days (38-57 МЕ/кг)	0,4 (до 70кг) -0,6 (>70кг) в течение всего периода	10 дней; 86 МЕ/кг 2 раза/сут. Или 172 МЕ/кг 1 раз.	86 МЕ/кг 2 раза/сут, 6 дней	0,3 – 0,4 – 0,6 в завис. От массы тела	0,3 мл 2 раза в сутки (вся берем. + 1 мес. лактации).
Дальтепарин (Фрагмин)	5-7 дней (2500), до 5000 МЕ при налич. Факторов риска	до 35 дней (5000 МЕ)	12-14 дней (5000)	100 МЕ/кг 2 раза/сут; или 200 МЕ/кг 1 раз/сут; не менее 5 дней (5000-10000, макс.18000)	6-45 дней (5000-10000) С учетом пола и массы тела пациента	Каждую процедур. (5000 МЕ)	5000 МЕ 1-2 раза в сутки (вся берем. + 1 мес. лактации)
Гепарин (НФГ)	7-10 дней (5000 ЕД 2-3 раза в сутки)	нет данных	5000 ЕД 3 раза в сутки	в/в болюс 5000 ЕД, затем 450 /ЕД на кг (контроль АЧТВ)	нет данных	Каждую процедур. по 5000 ЕД	5000 -10000 ЕД 2 раза в сутки

Заключение:

**Грамотная стратификация риска ВТЭО и
применение антикоагулянтной
профилактики, в том числе у больных
нехирургического профиля, -
- мера ответственности врача
за судьбу пациента**



*«... Это просто чудо, если врач
так же прекрасно лечит,
как и говорит...»*



Ж.-Б. Мольер, 1673г.



Благодарю за внимание!