

Новые подходы к профилактике ТЭЛА у нехирургических больных

И.С. Явелов



ФГБУ «НМИЦ
профилактической
медицины» МЗ РФ

27 сентября 2018



Новая парадигма профилактики ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных

Острая =
госпитализация
(риск ТГВ/ТЭЛА)

≈35% - 50% больных

Риск ТГВ, связанный с
иммобилизацией,
зависящий от тяжести
заболевания



Госпитализация

Оценка риск ТГВ/ТЭЛА

- Padua ≥ 4
- IMPROVE ≥ 2
- NHS

Оценка риска кровотечений

- IMPROVE < 7

Профилактика ВТЭО у нехирургических больных

8-я редакция рекомендаций АССР (2008)

	Практическое значение
<p>Острые нехирургические госпитализированные больные</p> <ul style="list-style-type: none">• с [тяжелой] ХСН или тяжелой дыхательной недостаточностью или• прикованные к постели и имеющие как минимум один дополнительный фактор риска (активный рак, ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспаление кишечника) <p>должны получать профилактику...</p>	<p>Сильная рекомендация [1A].</p> <p>Подходит для большинства больных в большинстве ситуаций.</p> <p>Крайне маловероятно, что дальнейшие исследования изменят убежденность в оценке эффекта.</p>

Шкала оценки риска ТГВ/ТЭЛА Padua

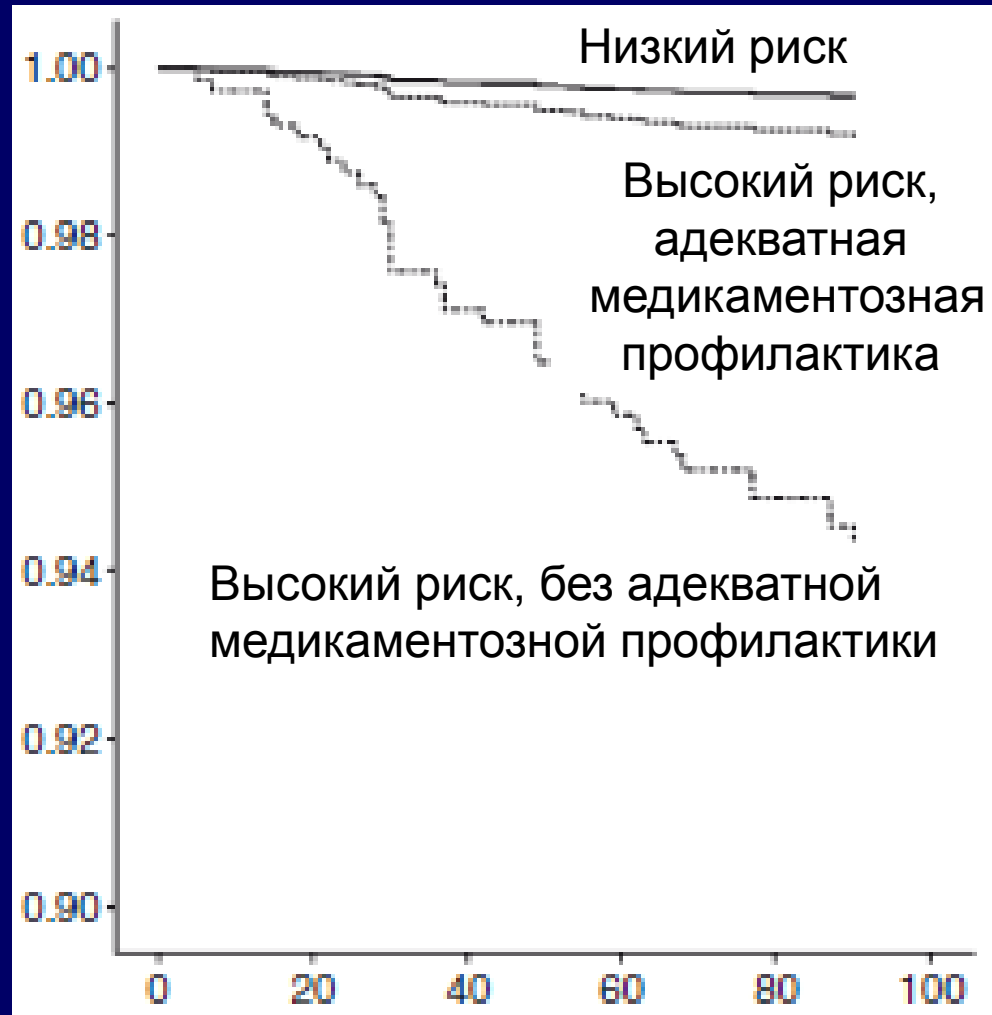
Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 месяцев назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет ≥ 3 дней)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор 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

Шкала оценки риска ТГВ/ТЭЛА Padua

1180 последовательно поступивших нехирургических больных (Second Division of Internal Medicine of the University of Padua)

Отсутствие клинически диагностированных
и объективно подтвержденных
ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА



0,3%

2,2%

OR -87%
($p < 0,001$)

11,8%

сутки

Шкала оценки риска ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных: шкала IMPROVE

Фактор риска	Балл
ВТЭО в анамнезе	3
Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме не меланомы кожи) в любое время последние 5 лет	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 7 дней (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст >60 лет	1

Умеренный риск при сумме баллов 2-3
Высокий риск при сумме баллов ≥ 4

Шкала оценки риска ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных: шкала IMPROVEDD

Фактор риска	Балл
ВТЭО в анамнезе	3
Уровень Д-димера ≥ 2 раза от верхней границы нормы	2
Известная тромбофилия (дефицит протеина С или S, фактор V Лейден, волчаночный антикоагулянт)	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование (кроме не меланомы кожи) в любое время последние 5 лет	2
Пребывание в отделении (блоке) интенсивной терапии	1
Полная иммобилизация ≥ 7 дней (нахождение в кровати или на стуле с выходом в туалет или без него)	1
Возраст >60 лет	1

Высокий риск при сумме баллов ≥ 2

Шкала оценки риска крупных и клинически значимых некрупных кровотечений в первые 2 недели госпитализации у нехирургических больных
Шкала IMPROVE

Фактор риска	Балл
Скорость клубочковой фильтрации 30-59 мл/мин	1
Мужской пол	1
Возраст 40-84 года	1,5
Активный рак	2
Ревматоидное заболевание	2
Катетер в центральной вене	2
Пребывание в отделении интенсивной терапии	2,5
Скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин	2,5
Печеночная недостаточность (МНО >1,5)	2,5
Возраст ≥85 лет	3,5
Тромбоциты в крови <50×10 ⁹ /л	4
Кровотечения за 3 месяца до госпитализации	4
Активная язва желудка или 12-перстной кишки	4,5

Высокий риск при сумме баллов ≥7

IMPROVE Risk Calculator:

<http://www.outcomes.org/improve>



In-hospital Risk Models

VTE Risk Factors

- Previous VTE
- Thrombophilia
- Lower limb paralysis
- Current cancer
- Immobilization ≥ 7 days
- ICU/CCU stay
- Age > 60 years

Bleeding Risk Factors

- Gastro-duodenal ulcer
- Bleeding prior 3 months
- Admission platelets $< 50 \times 10^9$
- Hepatic failure
- ICU/CCU stay
- CV catheter
- Rheumatic diseases
- Current cancer

Sex

Age years

GFR mL/min/m²

Reset

Probability of Symptomatic VTE

0.4%

Probability of Bleeding

Major **0.1%** Clinically Important **0.5%**

ТГВ/ТЭЛА
с симптомами
и кровотечения:
шкалы
оценки риска
у госпитализи-
рованных
нехирургических
больных

Профилактика ВТЭ у терапевтических больных

Крупные плацебо-контролируемые исследования

События в первые 2 (MEDENOX, ARTEMIS) - 3 (PREVENT) недели

MEDENOX (n=1102)

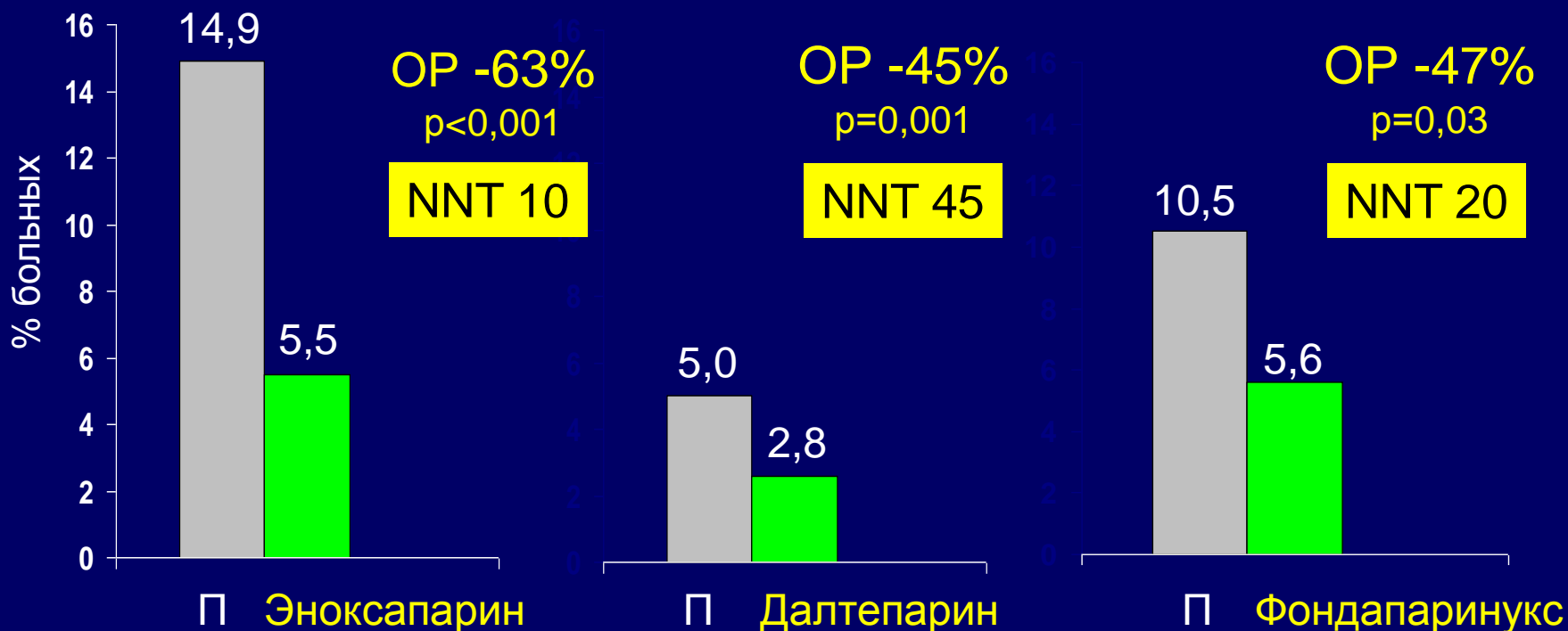
PREVENT (n=3706)

ARTEMIS (n=849)

Все ТГВ+ТЭЛА

Важные ВТЭ

Все ТГВ+ТЭЛА



Профилактика ВТЭО

у госпитализированных нехирургических больных

Препарат	Способ профилактики
НФГ, низкая доза	• п/к 5000 ЕД 2-3 р/сутки
Далтепарин (<i>Фрагмин</i>)	• п/к 5000 МЕ 1 р/сутки
Надропарин (<i>Фраксипарин</i>) [больные высокого риска]	• п/к 0,4 мл при массе ≤ 70 кг • п/к 0,6 мл при массе > 70 кг
Эноксапарин (<i>Клексан</i>)	• п/к 40 мг 1 р/сутки
Фондапаринукс (<i>Арикстра</i>)	• п/к 2,5 мг 1 р/сутки

У больных с кровотечением или высоким риском кровотечения — механические способы профилактики (чулки с градуальным сдавлением или перемежающаяся пневмокомпрессия) [2С].
Когда риск кровотечения уменьшится, перейти на антикоагулянты, если опасность ВТЭО сохраняется [2В]

Длительность профилактики ВТЭО

у госпитализированных нехирургических больных

Позиция Американской коллегии торакальных врачей (2012)

Предполагаемая длительность профилактики:

от 6 до 21 суток –

до восстановления полной двигательной активности
или выписки

(в зависимости от того, что наступит раньше) [2B]

Новая парадигма профилактики ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных

Острая =
госпитализация
(риск ТГВ/ТЭЛА)

≈35% - 50% больных

Продленная =
после выписки
от 6-14 до 45 суток
(высокий риск
ТГВ/ТЭЛА)

≈10% - 25% больных

Риск ТГВ, связанный с
иммобилизацией,
зависящий от тяжести
заболевания

Риск ТГВ, связанный с
периодом выписки



Госпитализация

Выписка

Оценка риск ТГВ/ТЭЛА

- Padua ≥ 4
- IMPROVE ≥ 2
- NHS

Оценка риска кровотечений

- IMPROVE < 7

Высокий риск ТГВ/ТЭЛА

- IMPROVE ≥ 4
- DD ≥ 2 от ВГН + IMPROVE 2-3
- ? Возраст > 75
- ? IMPROVEDD ≥ 4

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных Исследование APEx (n=7 513): критерии включения

Больные ≥ 40 лет, госпитализированные с

- декомпенсацией сердечной недостаточности
- дыхательной недостаточностью
- острой инфекцией без септического шока
- острым ревматически заболеванием
- острым ишемическим инсультом

Ожидаемая выраженная иммобилизация

≥ 24 часа после рандомизации

с ожидаемой длительностью госпитализации ≥ 3 суток

Дополнительные факторы риска:

- Возраст ≥ 75 ИЛИ
- Возраст 60-74 + Д-димер выше ≥ 2 раз от ВГН ИЛИ
- Возраст 40-59 + Д-димер выше ≥ 2 раз от ВГН + ВТЭО в анамнезе или злокачественное новообразование

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных Исследование APEx (n=7 513): замысел



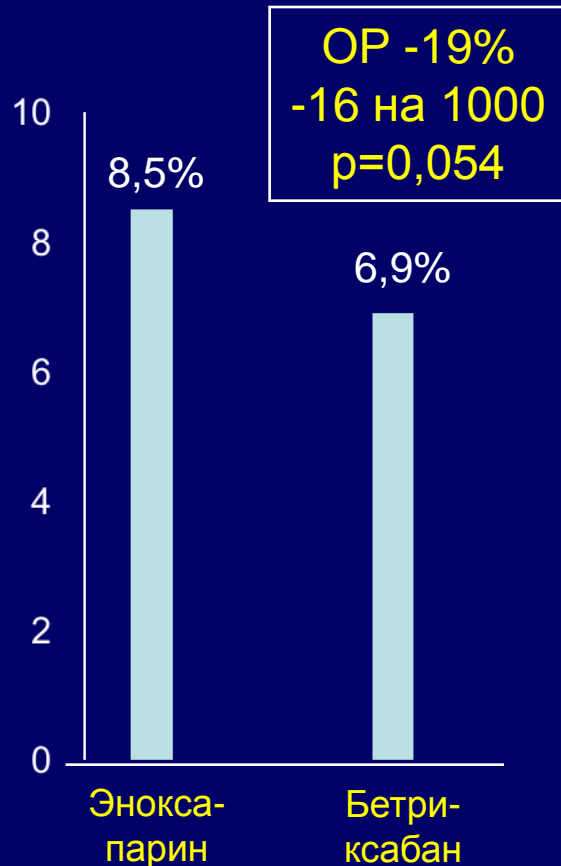
Первичная конечная точка: сумма случаев бессимптомного проксимального ТГВ нижних конечностей (по данным УЗАС), симптомного ТГВ (проксимального или дистального), Не смертельной ТЭЛА или смерти от ВТЭО

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных Исследование APEx (n=7 513)

Эноксапарин 40 мг ×1 в первые 10±4 дня + плацебо бетриксабана 35-42 дня
Плацебо эноксапарина в первые 10±4 дня + бетриксабан 80 мг ×1 35-42 дня

Бессимптомный проксимальный ТГВ или ТГВ/ТЭЛА с симптомами

Д-димер ≥ 2 от ВГН

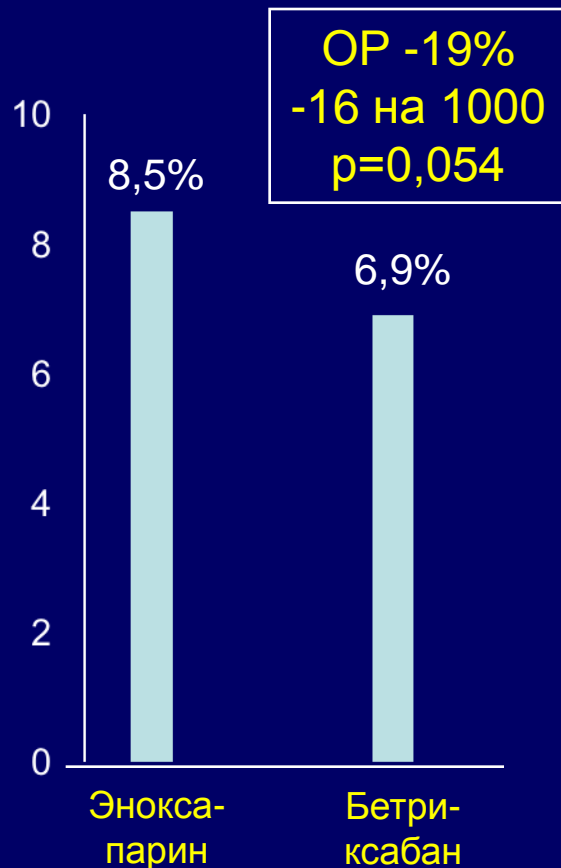


Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных Исследование APEx (n=7 513)

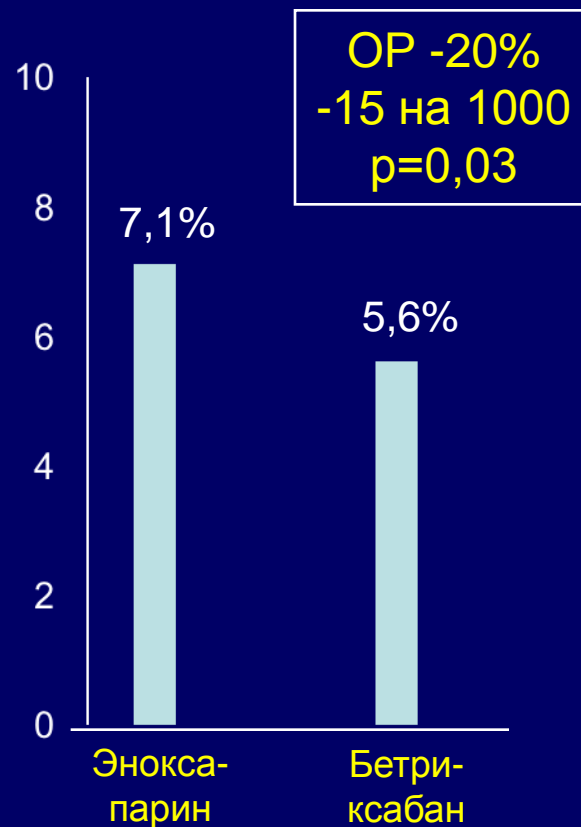
Эноксапарин 40 мг ×1 в первые 10±4 дня + плацебо бетриксабана 35-42 дня
Плацебо эноксапарина в первые 10±4 дня + бетриксабан 80 мг ×1 35-42 дня

Бессимптомный проксимальный ТГВ или ТГВ/ТЭЛА с симптомами

Д-димер ≥ 2 от ВГН



Д-димер ≥ 2 от ВГН
или возраст ≥ 75

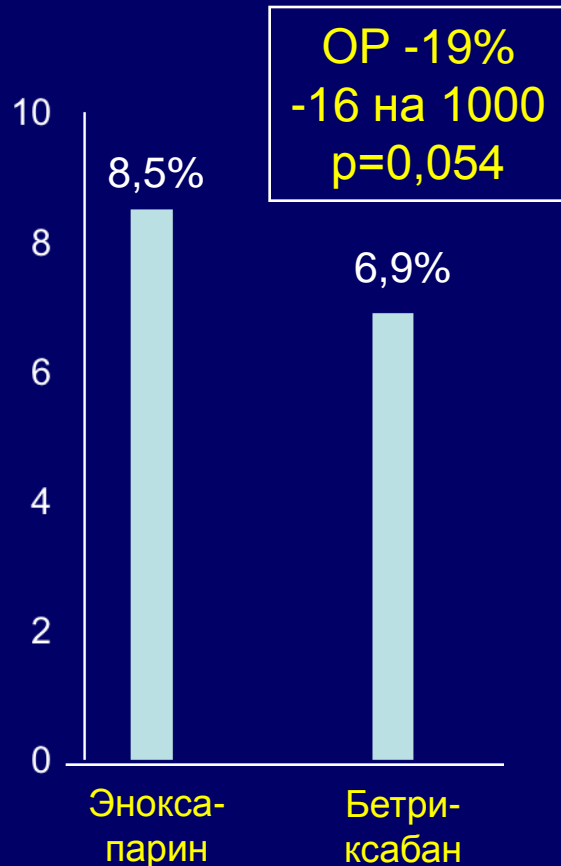


Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных Исследование APEX (n=7 513)

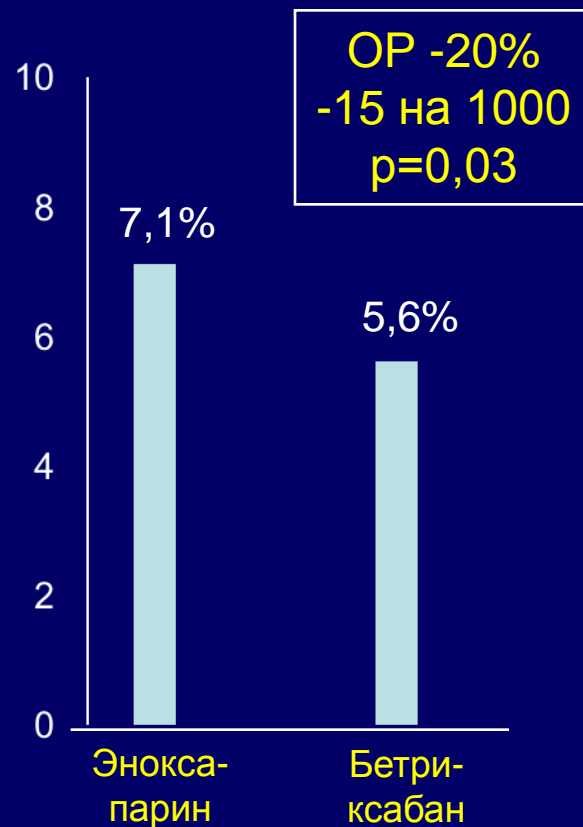
Эноксапарин 40 мг ×1 в первые 10±4 дня + плацебо бетриксабана 35-42 дня
Плацебо эноксапарина в первые 10±4 дня + бетриксабан 80 мг ×1 35-42 дня

Бессимптомный проксимальный ТГВ или ТГВ/ТЭЛА с симптомами

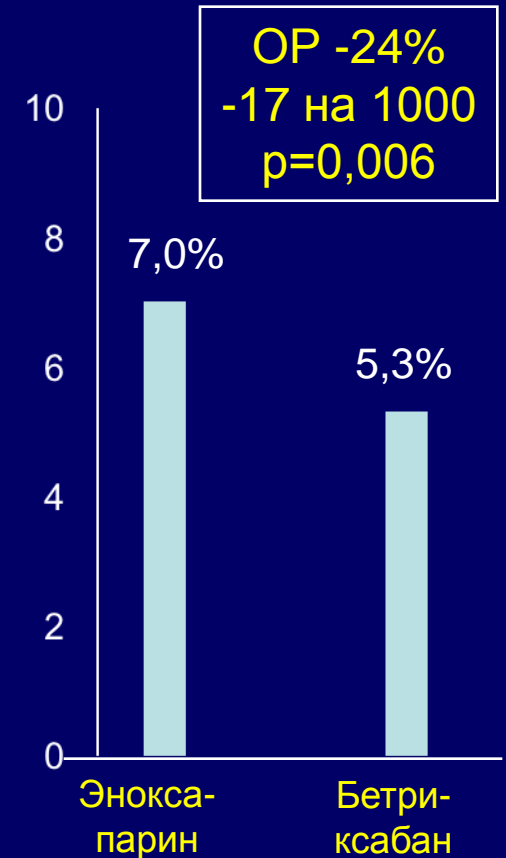
Д-димер ≥ 2 от ВГН



Д-димер ≥2 от ВГН
или возраст ≥75



Все включенные



Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных Исследование MARINER (n=12 024): критерии включения

Больные ≥ 40 лет, госпитализированные на 3-10 дней,
получавшие до рандомизации
профилактические дозы НФГ или НМГ

- сердечной недостаточностью с ФВ $\leq 45\%$
- острой дыхательной недостаточностью или обострением ХОБЛ
- острой инфекцией
- острым воспалительным заболеванием, включая ревматическое
- острым ишемическим инсультом

Дополнительные факторы риска:

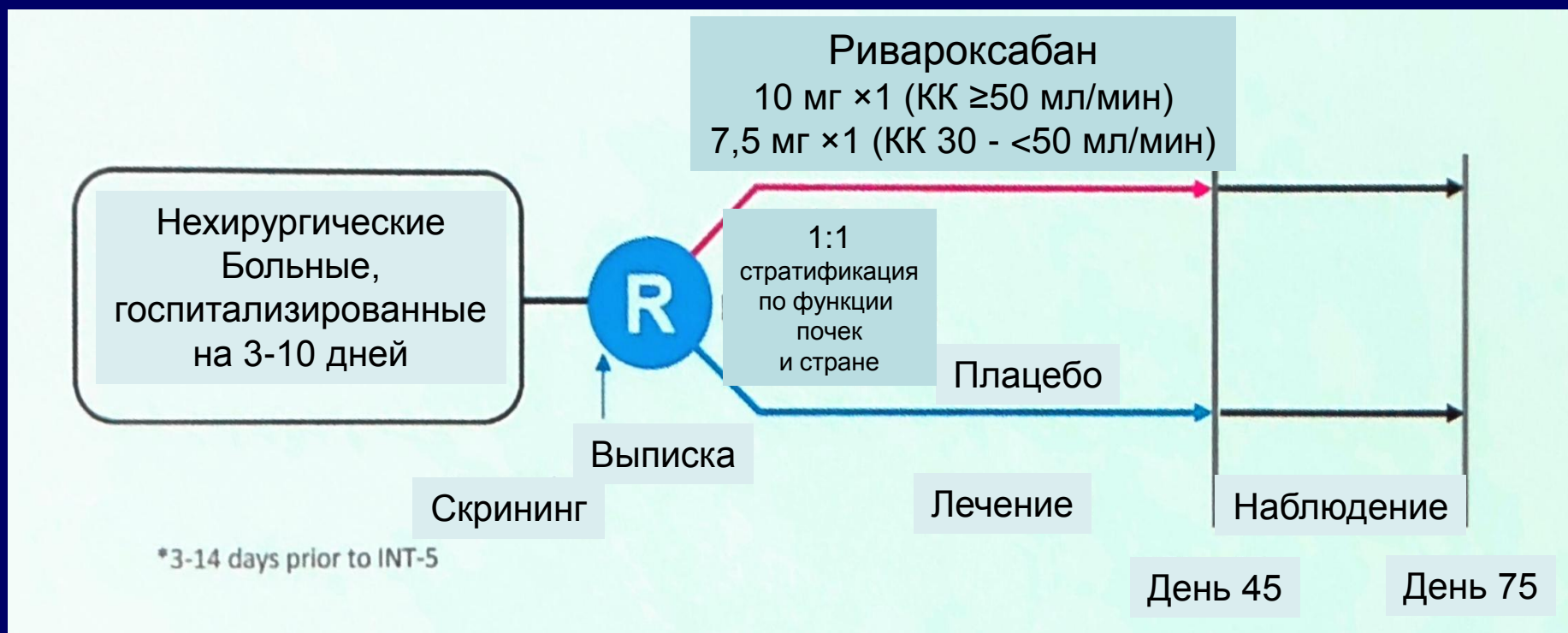
- Модифицированный индекс IMPROVE ≥ 4 ИЛИ
- Модифицированный индекс IMPROVE 2-3 +
Д-димер выше ≥ 2 раз от ВГН в период госпитализации

Шкала оценки риска ТГВ/ТЭЛА у нехирургических больных: модифицированная шкала IMPROVE

Фактор риска	Балл
ВТЭО в анамнезе	3
Известная тромбофилия	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование в анамнезе	2
Госпитализация в отделении (блок) интенсивной терапии	1
Иммобилизация ≥ 1 дня	1
Возраст >60 лет	1

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных Исследование MARINER (n=12 024): замысел

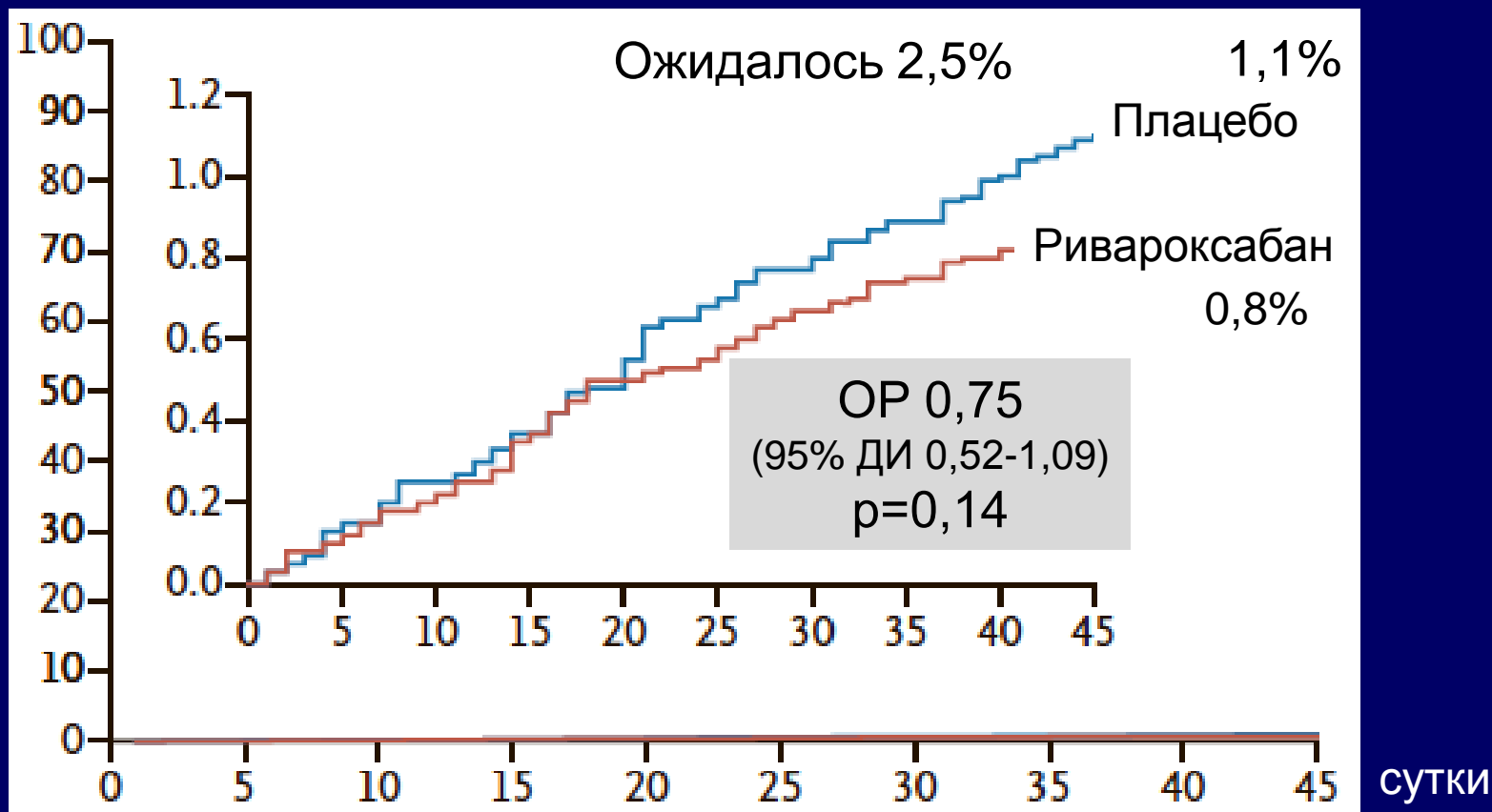
Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое



Первичная конечная точка:
симптомные ТГВ/ТЭЛА или смерть, связанная с ТГВ/ТЭЛА

Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных Исследование MARINER (n=12 024)

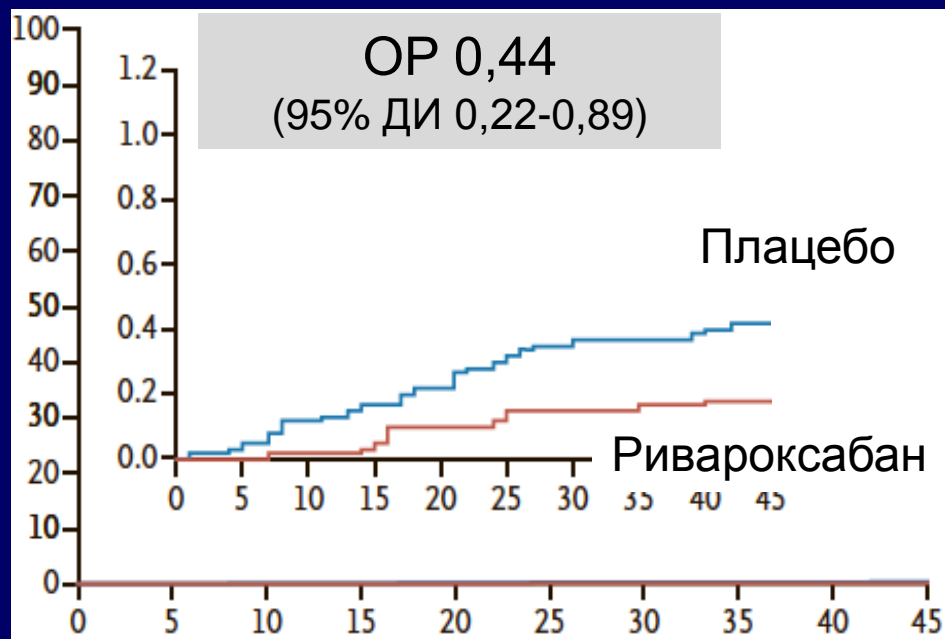
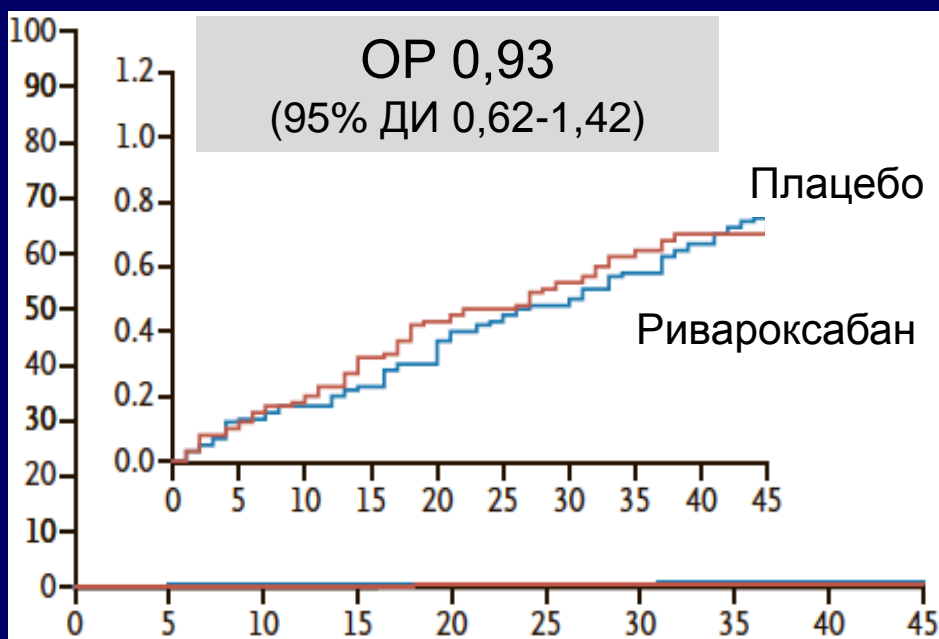
Симптомные ТГВ/ТЭЛА или смерть, связанная с ТГВ/ТЭЛА



Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных Исследование MARINER (n=12 024)

Смерть,
связанная с ТГВ/ТЭЛА

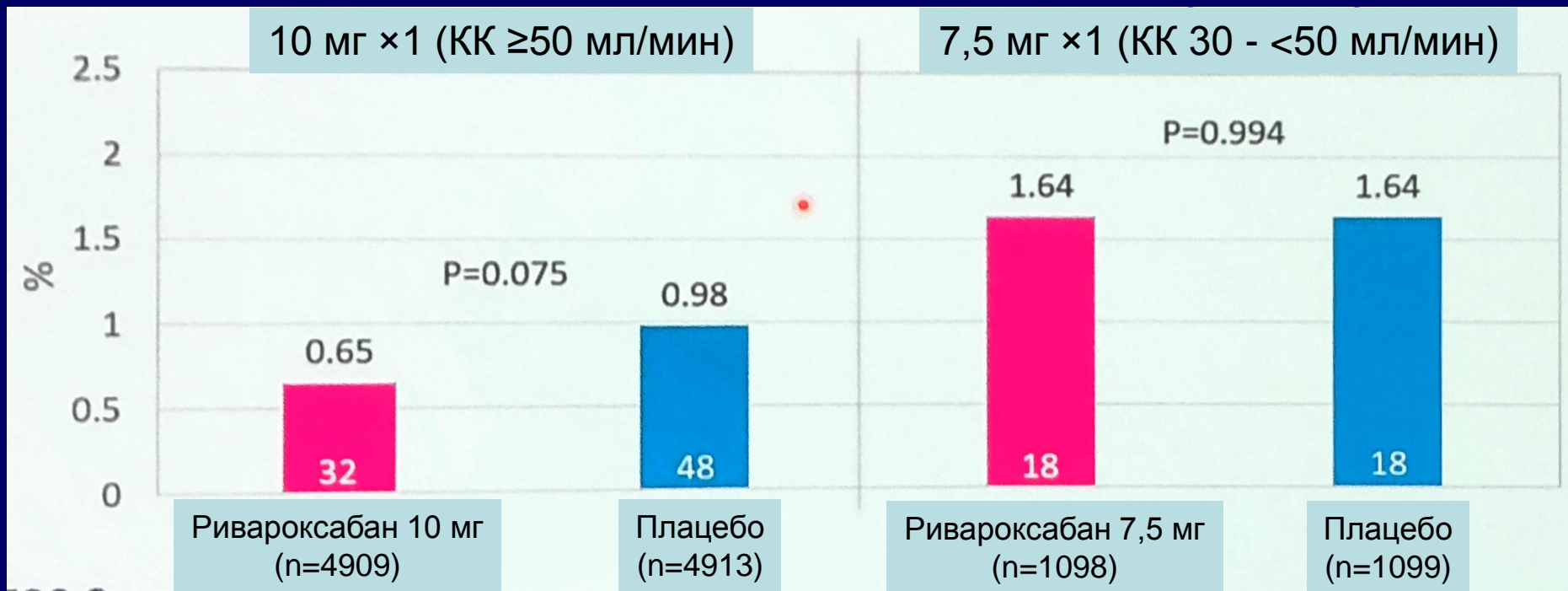
Симптомные
ТГВ/ТЭЛА



Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных

Исследование MARINER (n=12 024)

Симптомные ТГВ/ТЭЛА или смерть, связанная с ТГВ/ТЭЛА



Продленная профилактика ТГВ/ТЭЛА
у госпитализированных нехирургических больных
Исследование MARINER (n=12 024)

Кровотечения (во время лечения + 2 дня)

	Ривароксабан	Плацебо	ОР	р
Крупные	0,28%	0,15%	1,88	0,12
снижение Hb ≥ 2 г/дл	0,23%	0,10%	2,33	0,08
переливание ≥ 2 доз эритромаcсы	0,18%	0,05%	3,66	0,047
в критический орган	0,05%	0,03%	1,5	0,66
смертельные	n=2	0		
Клинически значимые некрупные	1,42%	0,85%	1,66	0,004

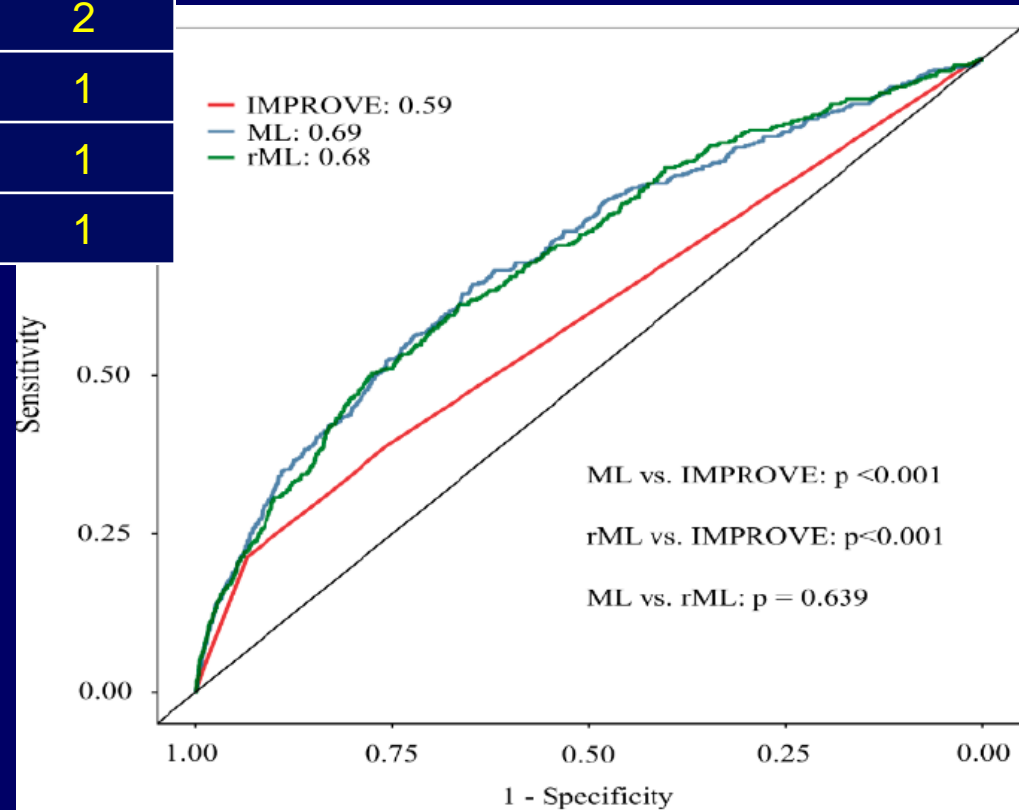
Прогнозирование исходов за 77 дней у госпитализированных нехирургических больных по данным исследования APEX (n=7 513)

Шкала IMPROVE	Балл
ВТЭО в анамнезе	3
Известная тромбофилия	2
Парез или паралич нижних конечностей	2
Злокачественное новообразование	2
Госпитализация в БИТ	1
Иммобилизация ≥ 7 дней	1
Возраст >60 лет	1

70 переменных (ML)
16 переменных (rML)

Машинное обучение:

сочетание
generalized additive models (GAMs),
LASSO и RIDGE regressions,
Random Forests,
и Gradient Boosted Machines



Новая парадигма профилактики ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных

Острая =
госпитализация
(риск ТГВ/ТЭЛА)

≈35% - 50% больных

Продленная =
после выписки
от 6-14 до 45 суток
(высокий риск
ТГВ/ТЭЛА)

≈10% - 25% больных

Хроническое
заболевание
(низкий риск
ТГВ/ТЭЛА)

≈5% больных

Риск ТГВ, связанный с
иммобилизацией,
зависящий от тяжести
заболевания

Риск ТГВ, связанный с
периодом выписки

Хронический риск ТГВ,
связанный с
заболеванием



Госпитализация

Выписка

?

Оценка риск ТГВ/ТЭЛА

- Padua ≥ 4
- IMPROVE ≥ 2
- NHS

Оценка риска кровотечений

- IMPROVE < 7

Высокий риск ТГВ/ТЭЛА

- IMPROVE ≥ 4
- DD ≥ 2 от ВГН + IMPROVE 2-3
- ? Возраст > 75
- ? IMPROVEDD ≥ 4

Новые подходы к профилактике ТЭЛА у нехирургических больных

В настоящее время у больных, госпитализированных с нехирургическими заболеваниями, уточняются подходы к выделению контингентов с высоким риском ТГВ/ТЭЛА, нуждающихся в первичной профилактике этих осложнений.

Подходы к профилактике ТГВ/ТЭЛА у госпитализированных нехирургических больных остаются прежними (парентеральное введение антикоагулянтов до выписки/дня 21).

Портрет больного, подходящего для более длительной профилактики ТГВ/ТЭЛА (до 1,5 месяцев после выписки) остается не выясненным.

В настоящее время положительной результат получен только в исследовании с бетриксабаном.