

Что должны знать
кардиологи
о профилактике венозных
тромбоэмболических
осложнений

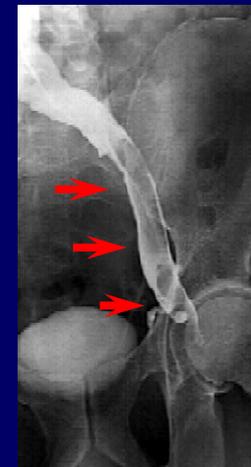
д.м.н. И.С. Явелов

Лаборатория клинической кардиологии
ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Октябрь 2012

Венозные тромбоэмболические осложнения

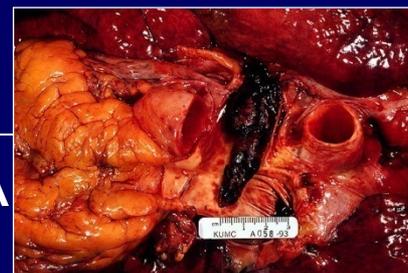
Тромбоз глубоких вен
(обычно нижних конечностей)



Посттромбофлебитический
синдром (болезнь)



ТЭЛА



Смерть

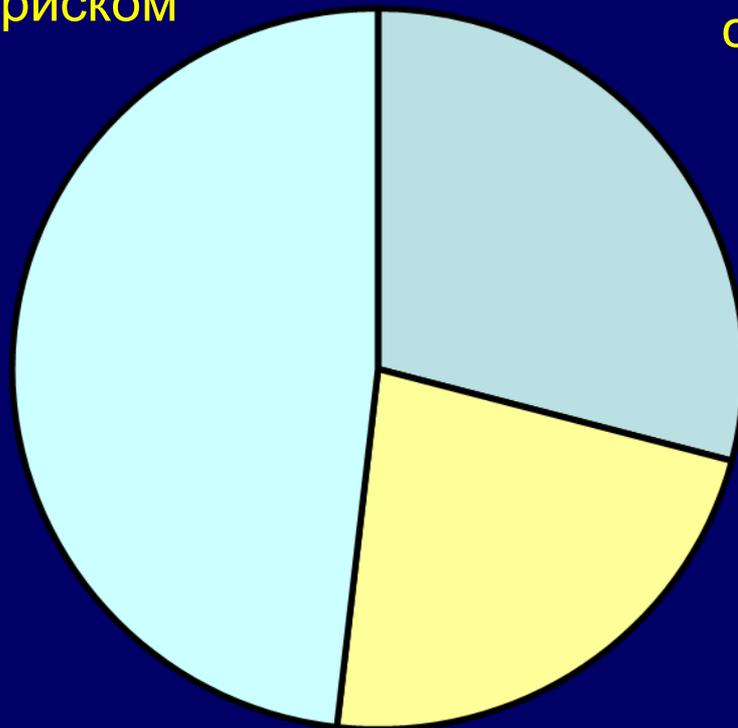
Легочная
гипертензия

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

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

Регистр ENDORSE – 68 183 больных в 358 стационарах 32 стран (в России 4 788 больных)

Больные с низким риском



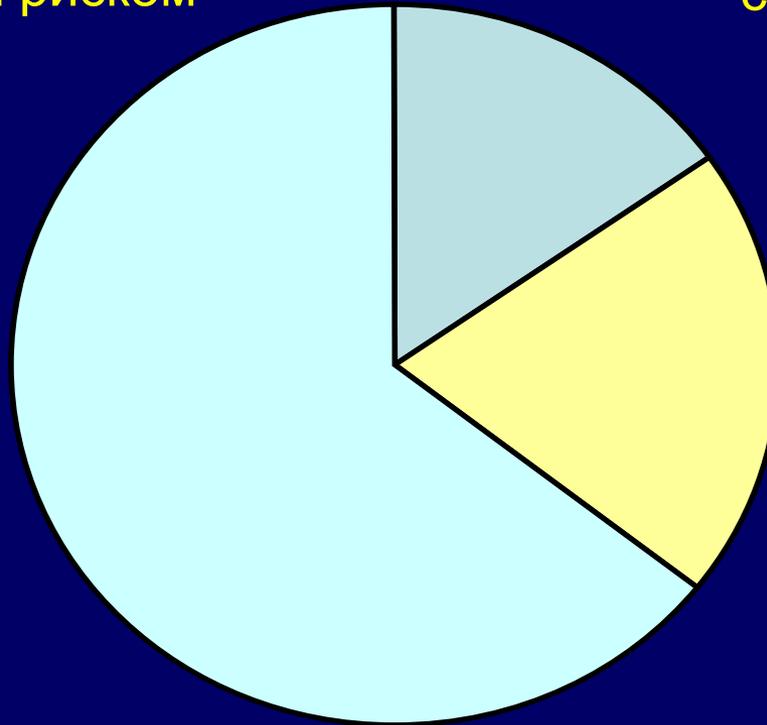
Хирургические
с повышенным риском
29,1%

Нехирургические
с повышенным риском
22,7%

Риск ВТЭО у 13 392 124 больных, выписанных их стационаров США в 2002 году

Повышенный риск ВТЭО по критериям АССР у 33%

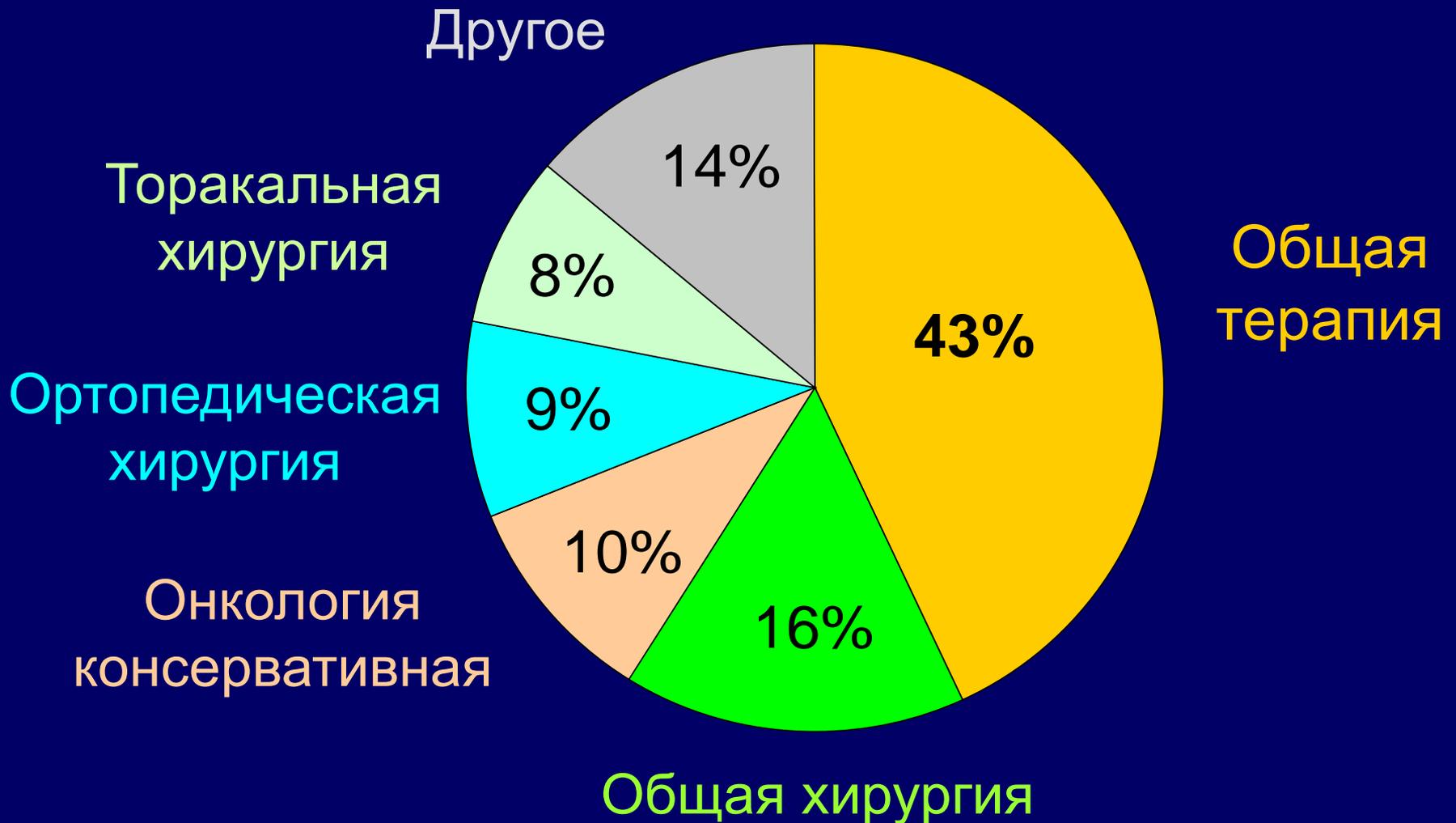
Больные с низким риском



Хирургические
с повышенным риском
n=5 795 000

Нехирургические
с повышенным риском
n=7 596 000

Венозные тромбозы и эмболии у 384 больных в стационаре



Регистр ENDORSE – 68 183 больных в 358 стационарах 32 стран (в России 4 788 больных)

Повышенный риск ВТЭО по критериям АССР:

- в хирургии у 64,4% больных в мире, 52,0% в России
- у нехирургических у 41,5% в мире, у 37,0% в России

Факторы риска венозных тромбозов и эмболий (1)

Связанные с хирургическими вмешательствами, травмой

- Крупные операции

(особенно в области живота, таза, на нижних конечностях)

- Факторы, связанных с операцией как таковой

- область вмешательства
- техника выполнения
- длительность
- тип анестезии
- наличие инфекции
- степень и длительность иммобилизации

- Травма

(особенно крупная, перелом костей таза, бедра или голени, повреждение спинного мозга)

Факторы риска венозных тромбозов и эмболий (2)

- Инсульт или паралич нижних конечностей
- Выраженная сократительная дисфункция миокарда (особенно с ХСН III-IV ФК по NYHA)
- Тяжелое заболевание легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, ИВЛ)
- Сепсис
- Острая инфекция
- Активный рак (мозг; аденокарцинома яичника, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, простаты, почек), лечение рака (гормональное, химиотерапия, излучение)
- Воспалительное заболевание толстого кишечника
- Артрит суставов нижних конечностей
- Возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации >40, >60 и >75 лет)
- Постельный режим (≥ 3 суток), длительное положение сидя
- Предшествующие эпизоды венозных тромбозов и эмболий
- Ожирение
- Варикозные вены нижних конечностей
- Нефротический синдром
- Миелопролиферативные заболевания
- Беременность и до 6 недель после родов
- Использование эстрогенов
- Катетер в центральной вене

Факторы риска венозных тромбозов и эмболий (3)

Госпитализация
с острым нехирургическим заболеванием

связана с 8-кратным увеличением риска ВТЭО

и ответственна примерно за $\frac{1}{4}$ всех ВТЭО в популяции

Распространенность врожденных тромбофилий и связанный с ними риск ВТЭО

Thrombophilia and Venous Thromboembolism International Consensus Statement

	Распространенность (%)		ОР
	в популяции	при ТГВ/ТЭЛА	
Дефицит антитромбина	0,07-0,16	1-3	20
Дефицит протеина С	0,2-0,4	3-5	10
Дефицит протеина S	0,03-0,13	1,5	10
Лейденская мутация	3-15	20	5
Мутация протромбина	1-2	4-7	2-3
Гипергомоцистеинемия	5	10	2,5
↑ ФСК VIII	11	25	5

Способы профилактики венозных тромбозов и эмболий

	X	T
<u>Антиагреганты</u> (аспирин)	-	-
<u>Антикоагулянты:</u>		
• нефракционированный гепарин <i>подкожно</i>	+	+
• низкомолекулярные гепарины <i>подкожно</i>	+	+
• фондапаринукс <i>подкожно</i>	+	+
• антагонисты витамина К (варфарин) <i>внутри</i>	+	-
• апиксабан, дабигатран, ривароксабан <i>внутри</i>	+	-
<u>Механические методы:</u>		
• эластические чулки с градуальным сдавлением	+	+
• перемежающаяся пневматическая компрессия	+	-
• венозный насос для стопы	+	-
<u>Ранее прекращение постельного режима</u>	+	+

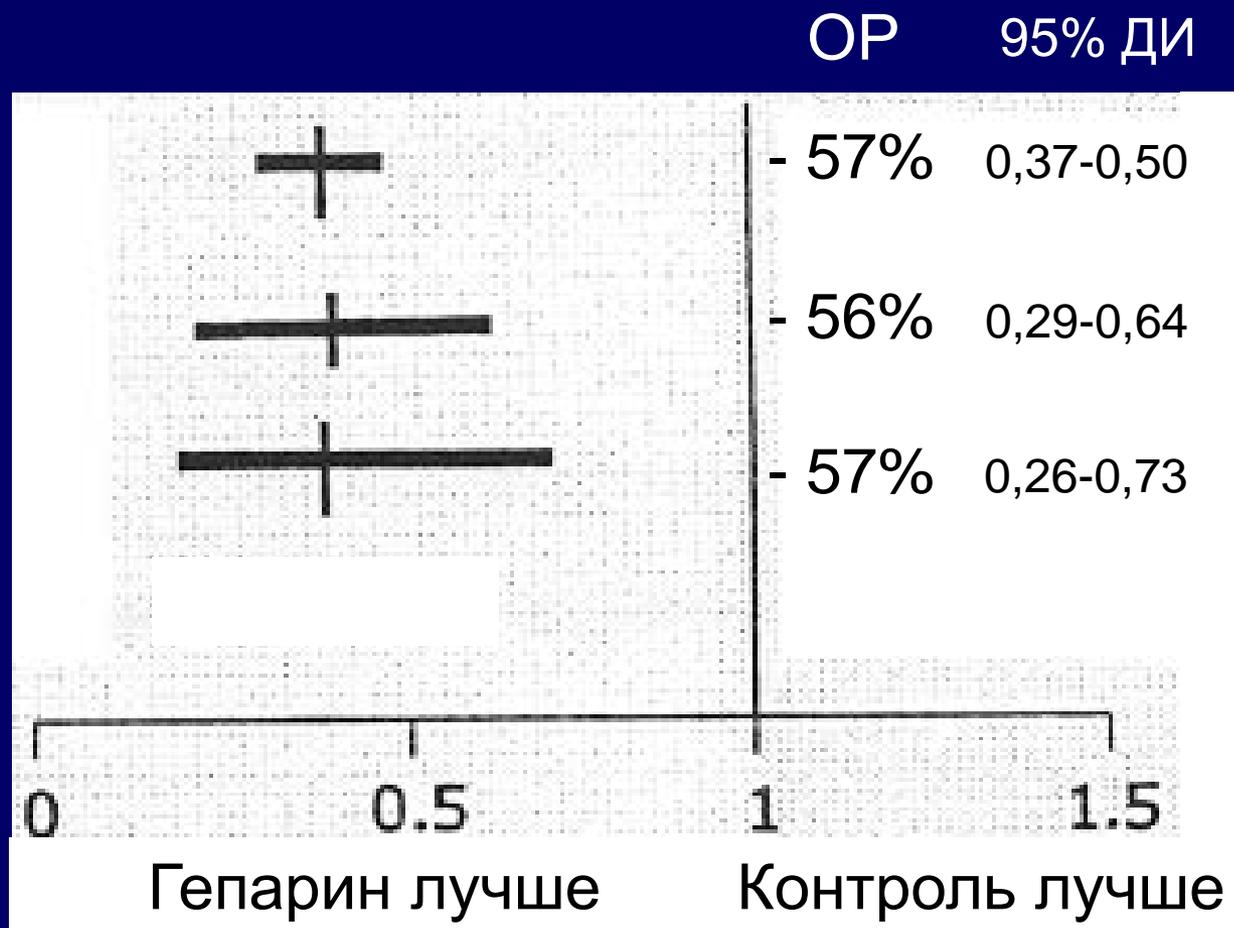
Предупреждение венозных тромбозов и эмболий

Гепарин против отсутствия профилактики

Хирургия

Терапия

Инсульт



Предупреждение ТГВ и ТЭЛА у терапевтических больных Мета-анализ 9 рандомизированных исследований (n=19 958)

Гепарин или фондапаринукс



Во время профилактики	Контроль		Δ ОР
Любая ТЭЛА	0,49%	0,20%	- 57%*
Смертельная ТЭЛА	0,39%	0,14%	- 62%*
ТГВ с симптомами	0,81%	0,38%	- 53%*
Общая смертность	4,5%	4,3%	+ 3%
Крупные кровотечения	0,44%	0,58%	+ 36%

* различия достоверны

Профилактика ВТЭО у нехирургических больных

8-я редакция рекомендаций АССР (2008)

Практическое значение

Острые нехирургические госпитализированные больные

- 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)

должны получать профилактику...

Сильная рекомендация [1A].

Подходит для большинства больных в большинстве ситуаций.

Крайне маловероятно, что дальнейшие исследования изменят убежденность в оценке эффекта.

Индивидуальная оценка риска ВТЭО у нехирургических больных (Германия)

Классы подверженности риску

- ишемический инсульт с параличом
- острая декомпенсация ХОБЛ с ИВЛ
 - недавний ИМ (?)
 - ХСН III-IV ФК по NYHA
- острая декомпенсация ХОБЛ без ИВЛ
 - сепсис
- инфекция/ о. воспаление + пост. режим
- инфекция/ о. восп-е без строгого пост. режима
 - катетер в центральной вене
- нет острого риска



Предрасполагающие факторы

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

Шкала оценки риска ВТЭО Padua

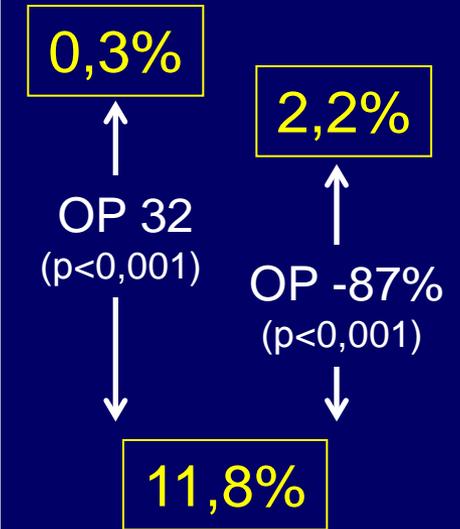
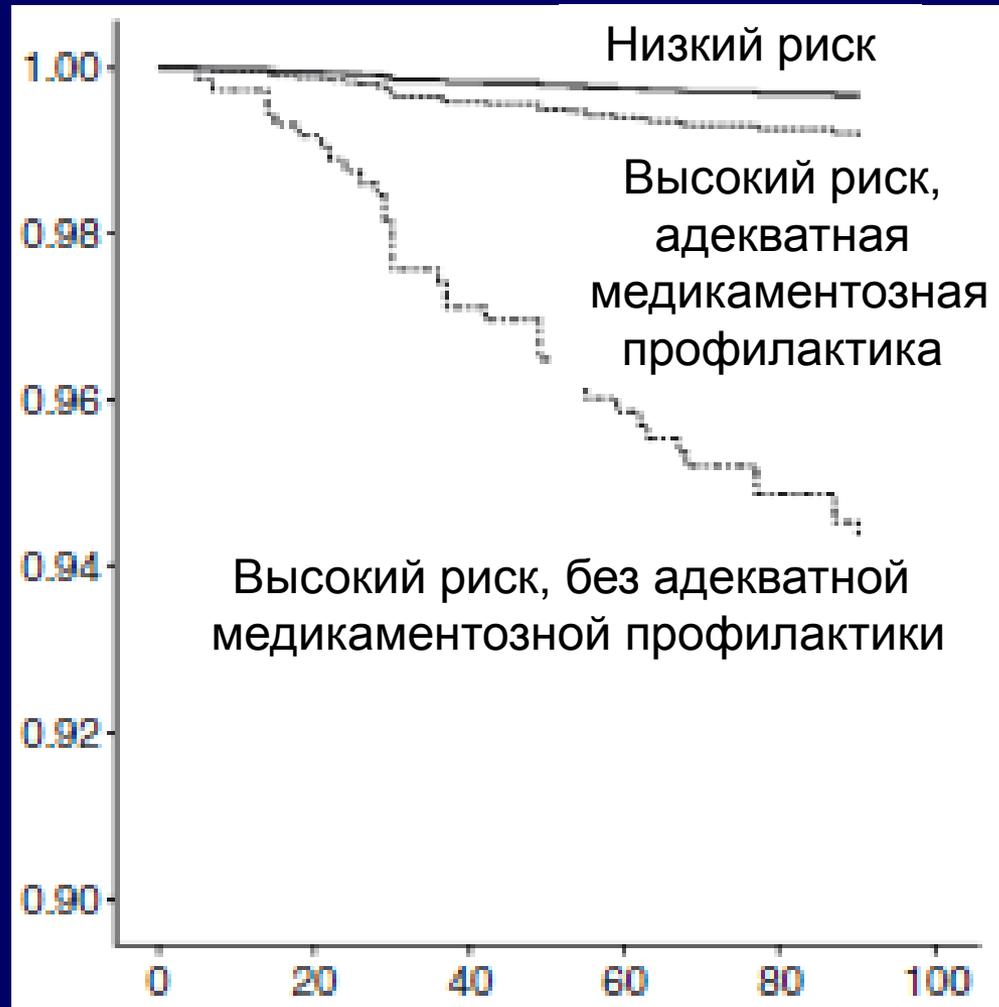
Фактор риска	Балл
Активный рак (метастазы и/или химиотерапия или радиотерапия <6 месяцев назад)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет ≥ 3 дней)	3
Известная тромбофилия (дефекты антитромбина, протеина С или S, фактор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

Шкала оценки риска ВТЭО 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



сутки

Профилактика ВТЭО у госпитализированных нехирургических больных

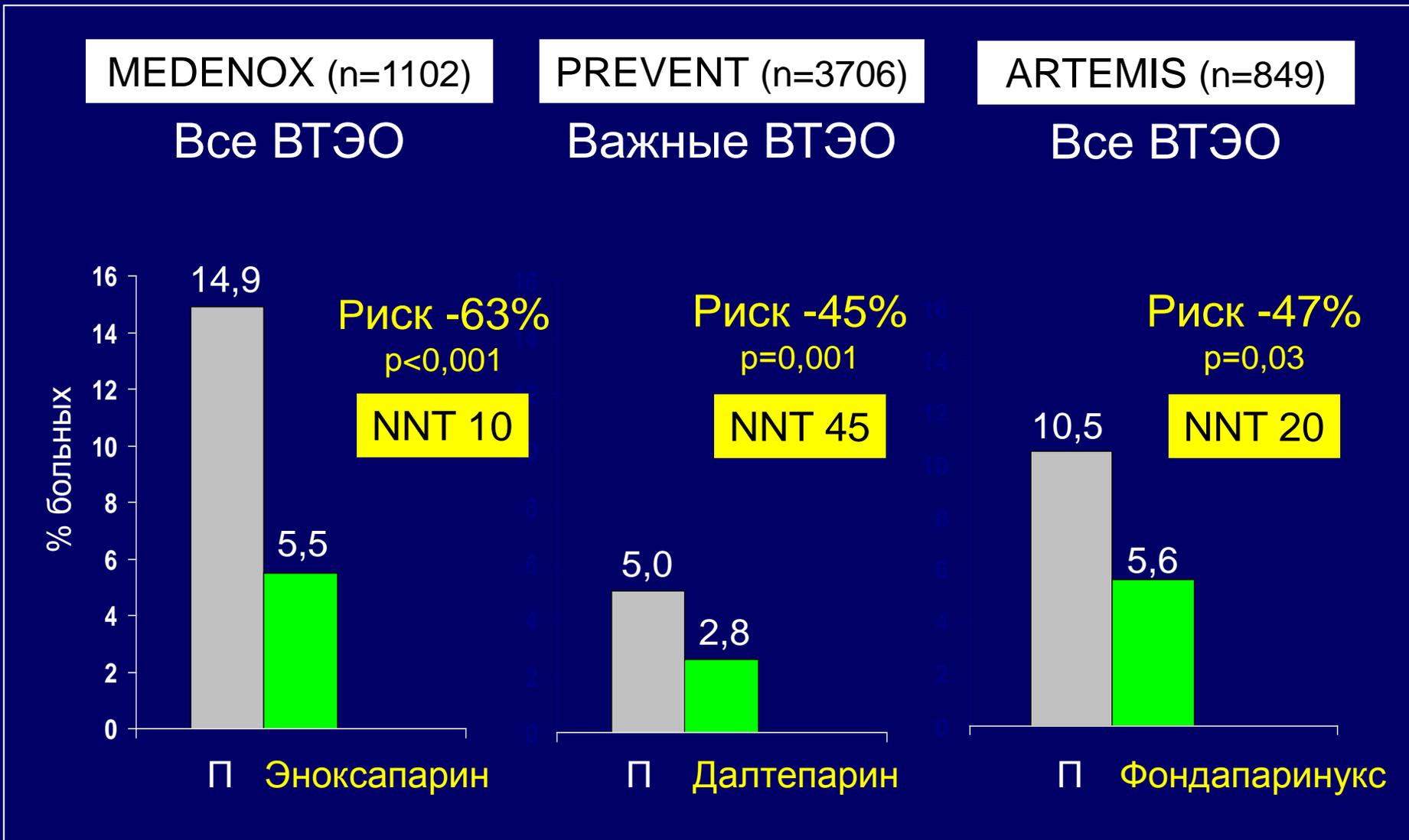
Препарат	Способ профилактики
НФГ, низкая доза	• п/к 5000 МЕ 2-3 р/сутки
Далтепарин (<i>Фрагмин</i>)	• п/к 5000 МЕ 1 р/сутки
Надропарин (<i>Фраксипарин</i>) [больные высокого риска]	• п/к 0,4 мл при массе ≤ 70 кг • п/к 0,6 мл при массе > 70 кг
Эноксапарин (<i>Клексан</i>)	• п/к 40 мг 1 р/сутки
Фондапаринукс (<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) ^[2C].
Когда риск кровотечения уменьшится, перейти на антикоагулянты, если опасность ВТЭО сохраняется ^[2B]

Профилактика ВТЭО у терапевтических больных

Крупные плацебо-контролируемые исследования

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



Предупреждение ВТЭО у нехирургических больных: сравнение эноксапарина и нефракционированного гепарина

PRIME (p<0,001 для эквивалентности)

НФГ 5000 ЕД ×3 1,4% (n=443)
энокс 40 мг ×1 0,2% (n=442)

Δ риска

- 86%

THE-PRINCE (p=0,015 для эквивалентности)

НФГ 5000 ЕД ×3 10,4% (n=212)
энокс 40 мг ×1 8,4% (n=239)

- 19%

Hilbom (p=0,044)

НФГ 5000 ЕД ×3 34,7% (n=72)
энокс 40 мг ×1 19,7% (n=76)

- 43%

PREVAIL (p=0,0001)

НФГ 5000 ЕД ×2 18,1% (n=669)
энокс 40 мг ×1 10,2% (n=666)

- 43%

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]

Продленная профилактика ТГВ у нехирургических больных

Исследование EXCLAIM (n=5 963)

■ эноксапарин 40 мг п/к 1 раз/сут 10±4 сут, затем плацебо

■ эноксапарин 40 мг п/к 1 раз/сут 38±4 сут

Получают пользу:

- прикованные к постели
- старше 75 лет
- женщины



Ривароксабан в профилактике ВТЭО у нехирургических больных

Результаты исследования MAGELLAN (n=8 101)

Срок оценки	Эноксапарин до 10-х суток → плацебо	Рива- роксабан	р
Бессимптомный проксимальный ТГВ, ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами или смерть от ВТЭО			
За 10 суток	2,7%	2,7%	0,0025 для эквивалентности
За 35 суток	5,7%	4,4%	0,02 для преимущества

Ривароксабан в профилактике ВТЭО у нехирургических больных

Результаты исследования MAGELLAN (n=8 101)

Срок оценки	Эноксапарин до 10-х суток → плацебо	Рива- роксабан	р
Бессимптомный проксимальный ТГВ, ТГВ с симптомами, ТЭЛА с симптомами или смерть от ВТЭО			
За 10 суток	2,7%	2,7%	0,0025 для эквивалентности
За 35 суток	5,7%	4,4%	0,02 для преимущества
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения			
За 10 суток	1,2%	2,8%	<0,0001
За 35 суток	1,7%	4,1%	<0,0001
С 11 до 35 суток	0,5%	1,4%	<0,0001

Факторы риска кровотечений у 10 866 нехирургических больных

Фактор риска	ОР
Активная язва желудка или 12-перстной кишки	4,15
Кровотечения за 3 месяца до госпитализации	3,64
Тромбоциты в крови $<50 \times 10^9/\text{л}$	3,37
Возраст ≥ 85 лет (по сравнению с возрастом <40)	2,96
Печеночная недостаточность (МНО $>1,5$)	2,18
Тяжелая почечная недостаточность (СКФ <30)	2,14
Госпитализация в отделение интенсивной терапии	2,10
Катетер в центральной вене	1,85
Ревматоидное заболевание	1,78
Активный рак	1,78
Мужской пол	1,48

Общие подходы к профилактике ТГВ и ТЭЛА

8-я редакция рекомендаций АССР (2008)

- Для каждого стационара должна быть разработана активная стратегия профилактики ТГВ и ТЭЛА [1А]
- Она должна быть сформулирована письменно как правило для лечебного учреждения в целом [1С]
- Рекомендуется использование подходов, способствующих повышению приверженности профилактике ТГВ и ТЭЛА:
 - компьютерные системы, помогающие принять решение [1А]
 - заранее отпечатанные предписания [1В]
 - периодический аудит и обратная связь [1С]

Пассивные методы

- распространение образовательных материалов
- образовательные семинары

как единственная стратегия не рекомендуются [1В]

Фатальная ТЭЛА на аутопсии (%) в 1966 и 2000 годах

Хирургические больные



Нехирургические больные



Профилактика ВТЭО: сложные случаи



Венозные тромбозы и легочная тромбоэмболия Современные клинические рекомендации (2008-2010)

Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

William H. Geerts, David Bergqvist, Graham F. Pineo, John A. Heit,
Charles M. Samama, Michael R. Lassen and Clifford W. Colwell

Chest 2008;133;381-453



Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Clive Kearon, Susan R. Kahn, Giancarlo Agnelli, Samuel Goldhaber,
Gary E. Raskob and Anthony J. Comerota

Chest 2008;133;454-545



European Heart Journal (2008) 29, 2276–2315
doi:10.1093/eurheartj/ehn310

ESC GUIDELINES

Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute
Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)



АССОЦИАЦИЯ
ФЛЕБОЛОГОВ
РОССИИ



INTERNATIONAL UNION
OF PHLEBOLOGY

ФЛЕБОЛОГИЯ

№1 • выпуск 2 • 2010



Российские клинические рекомендации

по диагностике, лечению и профилактике

венозных тромбозомболических осложнений

www.phlebo-union.ru

www.athero.ru

Профилактика венозных тромбоземболических осложнений

Современные клинические рекомендации (2012)

Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Michael K. Gould, David A. Garcia, Sherry M. Wren, Paul J. Karanicolas, Juan I. Arcelus, John A. Heit and Charles M. Samama

Chest 2012;141:e227S-e277S
DOI 10.1378/chest.11-2297



Prevention of VTE in Nonsurgical Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Susan R. Kahn, Wendy Lim, Andrew S. Dunn, Mary Cushman, Francesco Dentali, Elie A. Akl, Deborah J. Cook, Alex A. Balekian, Russell C. Klein, Hoang Le, Sam Schulman and M. Hassan Murad

Chest 2012;141:e195S-e226S
DOI 10.1378/chest.11-2296



Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Yngve Falck-Ytter, Charles W. Francis, Norman A. Johanson, Catherine Curley, Ola E. Dahl, Sam Schulman, Thomas L. Ortel, Stephen G. Pauker and Clifford W. Colwell, Jr

Chest 2012;141:e278S-e325S
DOI 10.1378/chest.11-2404



Approach to Outcome Measurement in the Prevention of Thrombosis in Surgical and Medical Patients : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Gordon H. Guyatt, John W. Eikelboom, Michael K. Gould, David A. Garcia, Mark Crowther, M. Hassan Murad, Susan R. Kahn, Yngve Falck-Ytter, Charles W. Francis, Maarten G. Lansberg, Elie A. Akl and Jack Hirsh

Chest 2012;141:e185S-e194S
DOI 10.1378/chest.11-2289



Antithrombotic Therapy for VTE Disease : Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines

Clive Kearon, Elie A. Akl, Anthony J. Comerota, Paolo Prandoni, Henri Bounameaux, Samuel Z. Goldhaber, Michael E. Nelson, Philip S. Wells, Michael K. Gould, Francesco Dentali, Mark Crowther and Susan R. Kahn

Chest 2012;141:e419S-e494S
DOI 10.1378/chest.11-2301

