

Конференции профессионального клуба травматологов-ортопедов
«Стратегии и тактики лечения больных в травматологии, ортопедии»

Особенности применения низкомолекулярных гепаринов для предупреждения венозных тромбоэмболических осложнений.

Копёнкин Сергей Семёнович

доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ, Российский национальный
Исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им Н.И. Пирогова

г. Элиста, Сити Чесс Холл, Калмыкия, АТО «Город Шахмат», район Уралан

03 мая 2016 г.

«Выступление осуществляется при финансовой поддержке компании «Берлин-Хеми/А.Менарини». Информация, включенная в презентацию, отражает мнение автора. Компания также не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав в результате публикации и распространения данной информации».

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО, ВТЭ)

- Тромбоз поверхностных вен (тромбофлебит) – наличие тромба в подкожной вене, обычно сопровождающееся клинически определяемым воспалением.
- Тромбоз глубоких вен (флеботромбоз) – наличие тромба (пристеночного, окклюзирующего, флотирующего) в глубокой вене
-
- Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)

Оценка факторов риска развития ВТЭО (шкала Caprini)

1 балл	<ul style="list-style-type: none">• Возраст от 41 до 60 лет• Варикозное расширение вен нижних конечностей• Отек нижних конечностей (в настоящее время)• Ожирение (ИМТ более 25 кг/м²)• Застойная сердечная недостаточность• Острый инфаркт миокарда• Хроническое обструктивное заболевание легких• Сепсис (давностью до 1 мес.)• Гормонозаместительная терапия, пероральная контрацепция• Беременность и послеродовой период (до 1 мес.)• Отягощенный акушерский анамнез (мертворождения, выкидыши, преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития)• Постельный режим у нехирургического больного• Воспалительные заболевания толстого кишки в анамнезе• Малое хирургическое вмешательство• Большое хирургическое вмешательство до 1 мес. в анамнезе• Гемотрансфузии до 1 мес.• Тяжелая пневмопатия, в том числе пневмония до 1 мес.
2 балла	<ul style="list-style-type: none">• Возраст 61-74 года• Большое хирургическое вмешательство (более 45 мин.)• Артроскопическое вмешательство• Онкологическое заболевание (в анамнезе или в настоящее время)• Центральный венозный катетер• Лапароскопическая операция (более 45 мин)• Иммобилизация более 72 часов• Иммобилизационная гипсовая повязка более 1 мес.
3 балла	<ul style="list-style-type: none">• Возраст старше 75 лет• ТГВ или/и ТЭЛА в анамнезе• ТГВ или/и ТЭЛА в семейном анамнезе• Мутация Лейдена• Мутация протромбина 20210А• Гепарин-индуцированная тромбоцитопения• Повышенный уровень антител к кардиолипину• Волчаночный антикоагулянт• Гипергомоцистеинемия• Другие тромбофилические факторы
5 баллов	<ul style="list-style-type: none">• Плановая артропластика суставов нижних конечностей• Перелом шейки бедра, таза или нижних конечностей до 1 мес.• ОНМК до 1 мес.• Политравма до 1 мес.• Острое повреждение спинного мозга/ паралич до 1 мес.

Степень риска развития ВТЭО :

Низкая 1-2 балла

Средняя 3-4 балла

Высокая 5 и более баллов

Оценка степени риска развития ВТЭО

Оценочные критерии	Степень риска развития ВТЭО	Частота ВТЭО при отсутствии профилактики, %
<ul style="list-style-type: none">• Эндопротезирование тазобедренного, коленного суставов• «Большие» операции у пациентов старше 60 лет• «Большие» операции у пациентов 40—60 лет, имеющих другие факторы риска ВТЭО• Переломы бедра, костей таза• Ожоги поверхностные, площадью более 20% поверхности тела• Ожоги глубокие, площадью более 10% поверхности тела• Осложнения ожоговой болезни• Термоингаляционная травма III степени• Отморожение II-IV степени• Множественная и сочетанная травма• Повреждения спинного мозга• Химио-, рентгено- или радиотерапия у пациентов с онкологическими заболеваниями• Острое нарушение мозгового кровообращения с глубоким парезом или пlegией• Острое заболевание легких с дыхательной недостаточностью требующее искусственной вентиляции легких• Сепсис	Высокая	40-80

Основные клинические факторы риска ВТЭО, не связанные с травмой и операцией

- Постельный режим (более 3 суток), длительная иммобилизация после операции, длительное положение сидя
- Возраст >40 лет (с увеличением риск растет; обычные градации >40, >60, >75 лет)
- Инсульт и/или паралич/парез нижних конечностей
- Воспаление суставов нижних конечностей (артрит), остеомиелит
- Тяжелые заболевания легких (особенно с выраженной дыхательной недостаточностью, искусственной вентиляцией легких)
- Ожирение
- ВТЭО в анамнезе
- Дегидратация
- Сепсис
- Острая инфекция (пневмония, инфекция мочевыводящих путей, послеоперационные инфекционные осложнения и др.)
- Онкологические заболевания (злокачественные новообразования головного мозга, поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легких, простаты, почек, яичника)
- Варикозное расширение вен нижних конечностей
- Катетер в центральной вене
- Беременность и ближайший (до 6 недель) послеродовой период
- Общая анестезия (риск выше, чем при нейроаксиальной)

**ГЛАВНЫЙ
ФАКТОР РИСКА
РАЗВИТИЯ ВТЭО
У НАШИХ ПАЦИЕНТОВ –
ОГРАНИЧЕНИЕ
ПОДВИЖНОСТИ!**

Тактика профилактики ВТЭО в травматологии и ортопедии

- Профилактику ВТЭО проводят всем больным с ограничением подвижности, вызванным заболеванием, травмой или операцией.
- Профилактику следует проводить с момента обращения больного.
- Средства для проведения профилактики выбирают в зависимости от степени риска развития ВТЭО и опасности кровотечения.

Средства профилактики ВТЭО

Немедикаментозные средства	Антикоагулянты
Восстановление ОЦК	Нефракционированный гепарин
Нормализация гемодинамики	Низкомолекулярные гепарины
Ранняя мобилизация больного	Ингибитры X-а фактора
Уменьшение травматичности оперативных вмешательств	Ингибиторы тромбина
Последовательная перемежающаяся пневматическая компрессия нижних конечностей	Антагонисты витамина К
Статическая эластическая компрессия нижних конечностей	
Лечебная физкультура	

тромбоз



кровотечение



Общие принципы антикоагулянтной профилактики в травматологии и ортопедии

- Антикоагулянты назначают тогда, когда польза от их введения превышает риск развития кровотечения. При высоком риске кровотечения или продолжающемся кровотечении проводить профилактику следует немедикаментозными средствами.
- У травматологических пациентов начинать применение антикоагулянтов целесообразно по достижении первичного гемостаза после обследования и выявления возможных противопоказаний (обычно через 6–36 ч после травмы).
- В случаях, когда ведение антикоагулянтов вынужденно откладывается, необходимо проведение ультразвукового ангиосканирования для исключения ТГВ.

Общие принципы антикоагулянтной профилактики в травматологии и ортопедии

- Если операцию у пациента с травмой планируется выполнить в отсроченном порядке (через несколько суток после повреждения), то **медикаментозную профилактику следует проводить в течение всего предоперационного периода**. При плановых оперативных вмешательствах антикоагулянты назначаются периоперационно

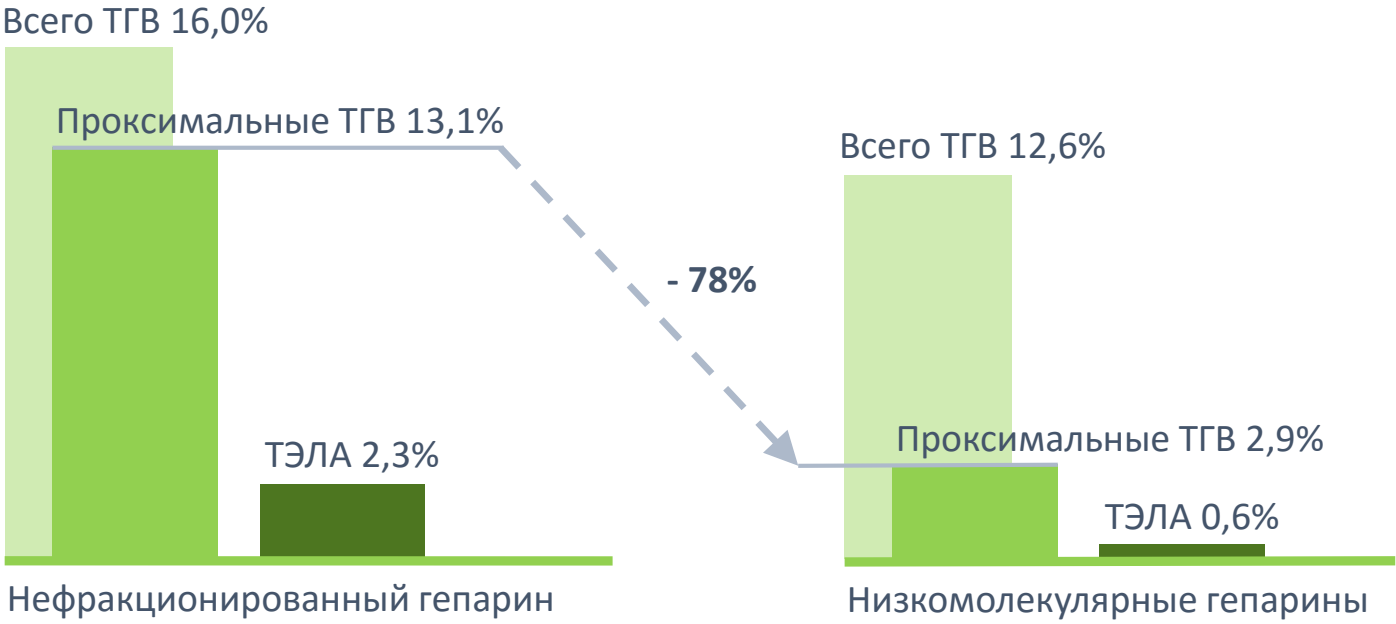
Сравнительная характеристика НФГ и НМГ

Нефракционированный гепарин (НФГ)	Низкомолекулярный гепарин (НМГ)
Вариабельность антикогулянтных эффектов	Последовательный и предсказуемый антикоагулянтный эффект
Необходимость мониторинга системы гемостаза	Мониторинг системы гемостаза необходим у пациентов группы высокого риска
Необходимость частых инъекций	Однократная инъекция в течение суток
Низкая биодоступность в малых дозах	Высокая биодоступность в малых дозах
Возможная гепаринорезистентность	Отсутствие гепаринорезистентности
Короткий период полужизни	Длинный период полужизни
	Снижение риска гепарининдуцированных тромбоцитопении и остеопороза

Сравнительная характеристика гепаринов

Препарат	Средняя молекулярная масса (дальтон)	Анти- Ха/Анти-IIa	T _{1/2} (часов)
НФГ	16.000	1:1	0,5-1
Парнапарин	5000	1,5-3,0	6,0
Бемипарин	3600	8,0	5,2-5.4
Далтепарин	6000	1,9-3,2	2,3-2,8
Эноксапарин	4500	3,3-5,3	4,0-4,4
Надропарин	4300	2,5-4,0	3,7

Низкомолекулярные гепарины: профилактика в ортопедической хирургии



Leyvraz et al. *BMJ* 1991; 303 : 543-48

Рекомендуемые дозы и режим введения антикоагулянтов для профилактики ВТЭО при консервативном лечении пациентов и в предоперационном периоде*

Препарат	Рекомендуемые дозы и режим введения	
	при средней степени риска развития ВТЭО	при высокой степени риска развития ВТЭО
Бемипарин натрия**	Подкожно 2500 МЕ один раз/сут.	Подкожно 3500 МЕ один раз/сут.
Далтепарин натрия**	Подкожно 5000 МЕ один раз в сутки	
Надропарин кальция**	Доза не установлена***	Подкожно 1 раз в сутки: при массе тела до 70 кг 3800 МЕ (0,4 мл); при массе тела 70 кг и больше 5700 МЕ (0,6 мл)
Парнапарин натрия	Подкожно 0,3 мл один раз в сутки	Подкожно 0,4 мл один раз в сутки
Эноксапарин натрия**	Подкожно 40 мг 1 раз в сутки	
Нефракционированный гепарин	Подкожно по 5000 ЕД 3 раза в сутки	

БЕМИПАРИН (ЦИБОР) –
низкомолекулярный гепарин
второго поколения

БЕМИПАРИН (ЦИБОР)

самый длительный период полувыведения
(из всех НМГ)

НМГ	Период полувыведения (ч.) (время активности фактора Ха)
Бемипарин	5,2-5,4
Дальтепарин	2,3-2,8
Эноксапарин	4,0-4,4
Надропарин	3,7

- Возможность применения 1 раз в сутки
- Высокая комплаентность пациентов к лечению

БЕМИПАРИН

самая низкая молекулярная масса – 3,6 кД
(из всех НМГ)



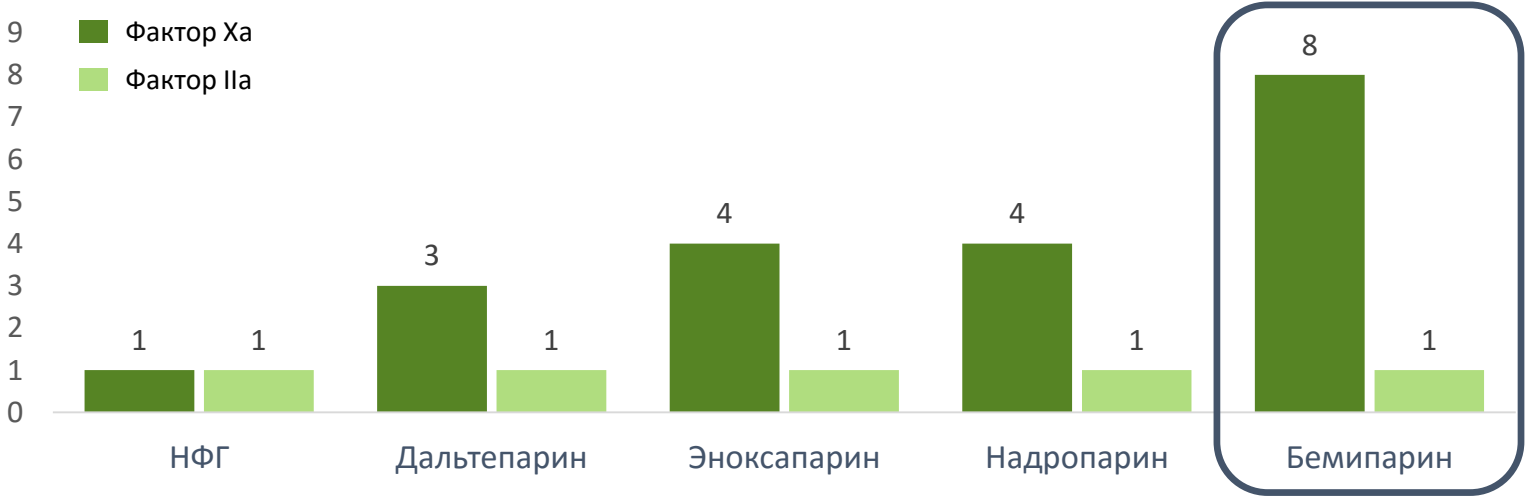
Около 85% полисахаридных цепей Цибора имеют молекулярный вес менее 6000 Да, в отличие от других НМГ.
(полисахаридные цепи гепарина с М.в. > 5400 Да ингибируют IIa фактор)

Planès A.; Expert Opin Pharmacother. 2003; 4(9): 1551-61

БЕМИПАРИН

самая высокая селективность в отношении фактора Ха
(из всех НМГ)

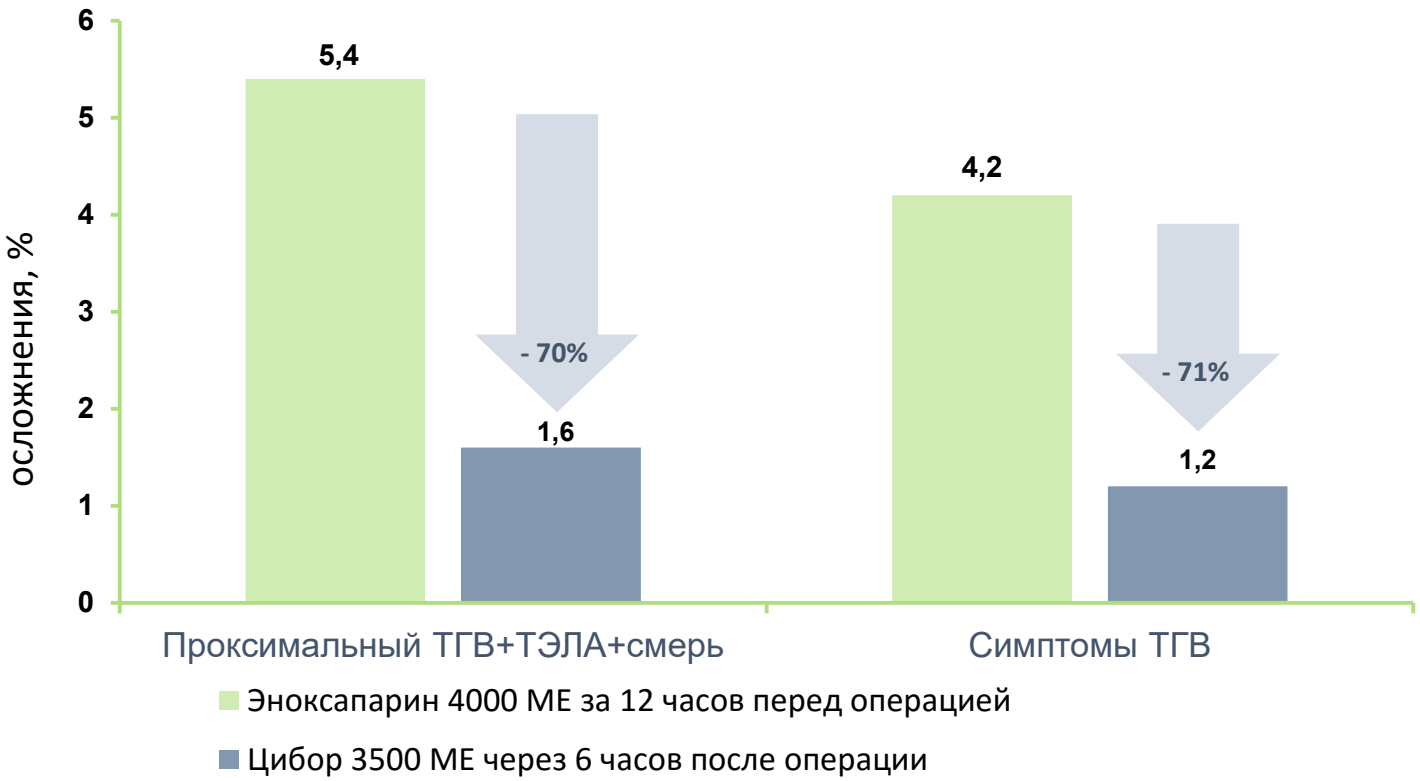
Соотношение активности препаратов против факторов Ха и IIa
(значения округлены до целых чисел)



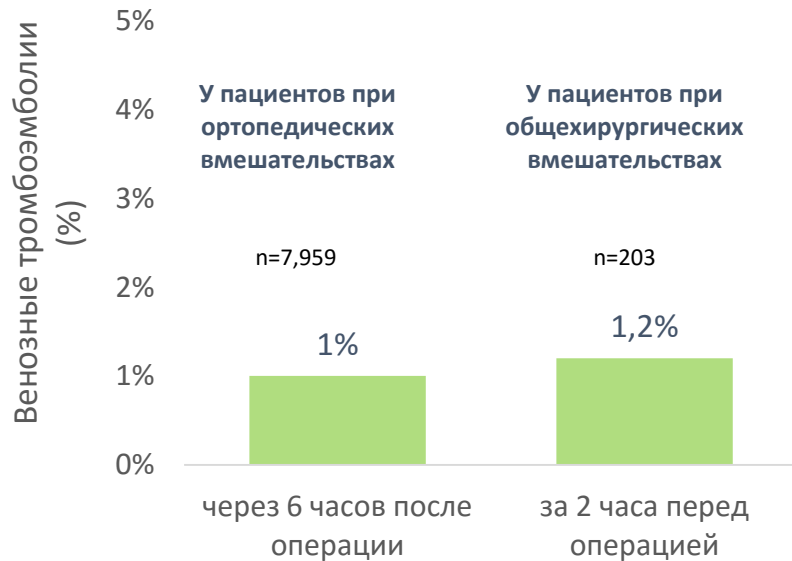
- Высокая эффективность в профилактике тромбозов (высокая селективность в отношении фактора Ха)
- Высокая безопасность за счет снижения риска кровотечений (низкая селективность в отношении фактора IIa)

БЕМИПАРИН (3500 МЕ)

Высокая эффективность в ортопедической хирургии



Применение Бемипарина одинаково эффективно как при предоперационном (за 2 часа), так и послеоперационном (через 6 часов) начале профилактики



13. Otero-Fernández R. et al.; 18th International Congress on Thrombosis; Ljubljana, Slovenia, 2004 (abstr.)

14. Hidalgo M. and Figueroa J.M.; Hernia 2000; 4: 242-247

Сравнение свойств антикоагулянтов

	Пероральная форма	Фиксированная доза	Быстрое начало / конец действия	Предсказуемая фармакокинетика	Не требуется рутинного мониторинга	Нет значимого взаимодействия с другими препаратами/пищей	Нет риска развития ГИ-тромбоцитопении	Обратимость действия
Новые пероральные антикоагулянты	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Низкомолекулярные гепарины		✓	✓	✓	✓	✓		✓
Гепарин			✓			✓		✓
Фондапаринукс		✓		✓	✓	✓	✓	
Варфарин	✓						✓	✓

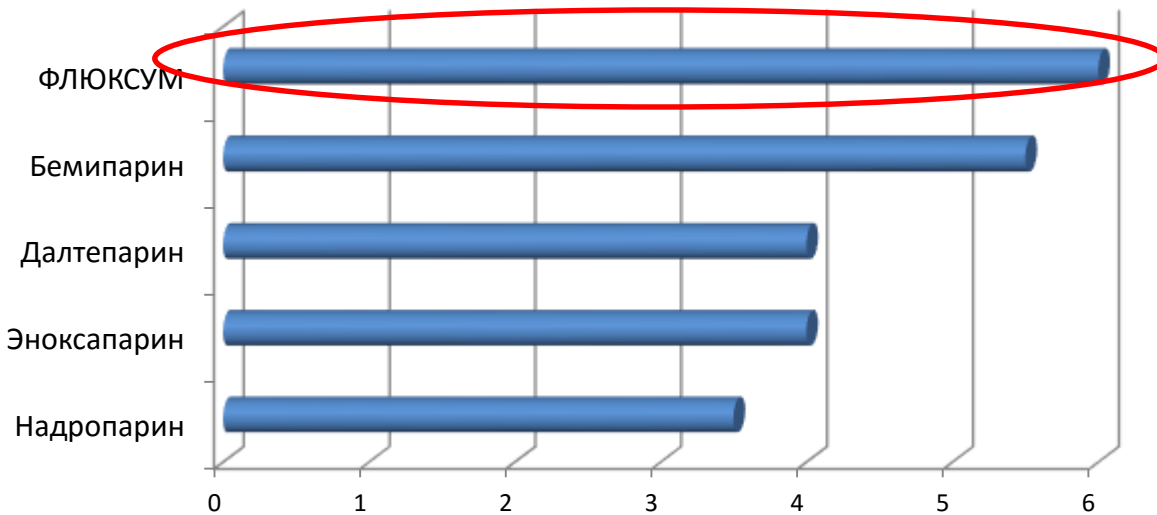
ПАРНАПАРИН («Флюксум»)

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Профилактика ТГВ :
 - при общехирургических и ортопедических операциях;
 - у больных с высоким риском развития ТГВ.
- Лечение ТГВ, посттромбофлебитического синдрома, хронической венозной недостаточности, острого тромбофлебита поверхностных вен, варикофлебита.

НМГ

Период полувыведения



Источник: официальные инструкции
препаратов на сайте
<http://grls.rosminzdrav.ru>

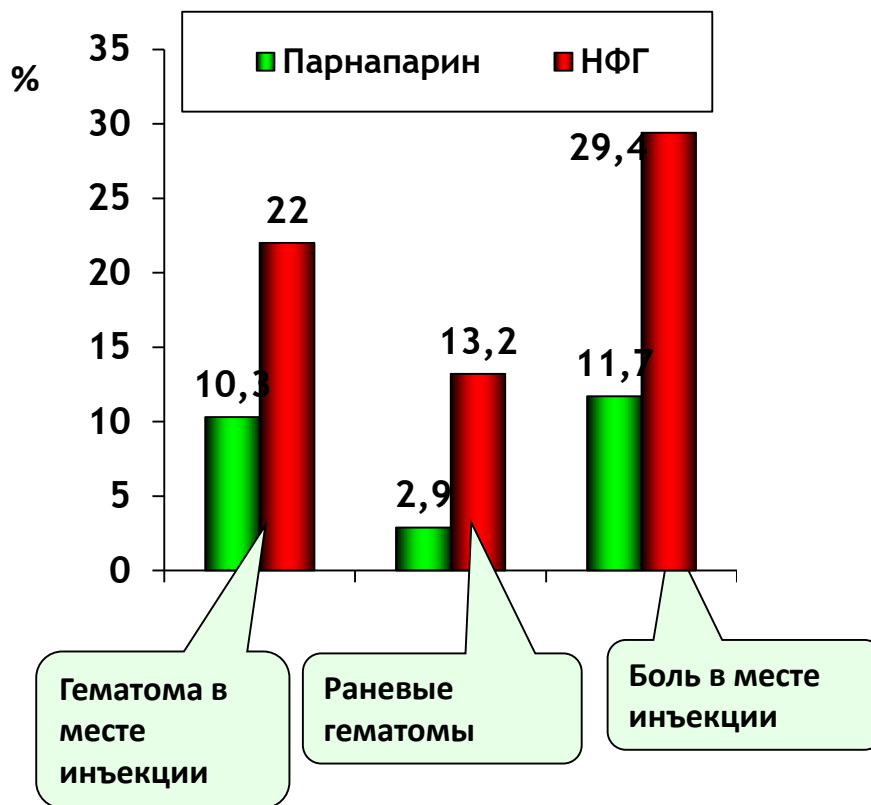
ПАРНАПАРИН

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

ПРОФИЛАКТИКА ТГВ:

- В общей хирургии: 0,3 мл (3200 анти -Ха МЕ) за 2 часа до операции. Затем 1 раз в сутки в течение не менее 7 дней.
- В ортопедической хирургии и у пациентов с повышенным риском развития ТГВ: 0,4 мл (4250 анти -Ха МЕ) за 12 часов до и через 12 часов после операции, затем 1 раз в сутки в течение послеоперационного периода, не менее 10 дней.

Побочных эффектов у НМГ меньше



Низкомолекулярные гепарины (НМГ) -
препараты выбора для профилактики
ВТЭО в предоперационном периоде и
при консервативном лечении
повреждений

В случаях, когда применение НМГ невозможно, используют НФГ

Антикоагулянты, рекомендуемые для профилактики ВТЭО

Планируемое лечение	Рекомендуемые антикоагулянты*	Длительность профилактики
Консервативное лечение повреждений и заболеваний опорно-двигательного аппарата, сопровождающееся длительным ограничением подвижности пациента	<ol style="list-style-type: none"> 1. НМГ 2. НФГ 3. Антагонисты витамина К (варфарин) 	До восстановления обычной двигательной активности
Отсроченное оперативное лечение повреждений позвоночника, таза, нижних конечностей (предоперационный период)	<ol style="list-style-type: none"> 1. НМГ 2. НФГ 	До дня операции (дальнейший режим см. ниже)
Остеосинтез бедра	<ol style="list-style-type: none"> 1. Фондапаринукс натрия 2. НМГ 3. Дабигатрана этексилат или ривароксабан ** 4. НФГ 5. Антагонисты витамина К (варфарин) 	Не менее 5—6 недель
Эндопротезирование тазобедренного, коленного суставов	<ol style="list-style-type: none"> 1. НМГ или фондапаринукс натрия, или аликсабан, или дабигатрана этексилат, или ривароксабан 2. НФГ 3. Антагонисты витамина К (варфарин) 	Не менее 5—6 недель
Другие большие ортопедические операции на нижних конечностях	<ol style="list-style-type: none"> 1. НМГ 2. Дабигатрана этексилат или ривароксабан 3. НФГ 4. Антагонисты витамина К (варфарин) 	До восстановления обычного двигательного режима
Другие операции на опорно-двигательном аппарате	<ol style="list-style-type: none"> 1. НМГ 2. Дабигатрана этексилат** 3. НФГ 4. Антагонисты витамина К (варфарин) 	До восстановления обычной двигательной активности

* препараты пронумерованы в порядке приоритетности назначения (в соответствии с накопленной доказательной базой и суждением экспертов);

** эти лекарственные средства изучены при эндопротезировании тазобедренного и коленного сустава, однако, согласно регистрации в Российской Федерации, могут использоваться и при указанных ортопедических операциях.

Когда вводить НМГ при оперативном лечении ?

- При **плановых** оперативных вмешательствах пред- и послеоперационное начало введения антикоагулянтов в настоящее время признаны одинаково приемлемыми. Если выбирается предоперационное начало профилактики, профилактическая доза НМГ должна быть введена, как правило, не позже, чем за 12 часов до вмешательства.
- При выполнении (*плановых*) вмешательств под нейроаксиальной анестезией, необходимо учесть ограничения в применении антикоагулянтов и их назначение согласовать с анестезиологом . В таких случаях, а также при угрозе значительной кровопотери, целесообразнее послеоперационное начало профилактики.

Дозы НМГ для профилактики ВТЭО в ортопедии и травматологии у пациентов с высокой степенью риска

Препарат НМГ	Один раз в сутки под кожу передней брюшной стенки вводят:
Надропарин	<p>В первые 3 дня 38 а-Ха МЕ/кг:</p> <ul style="list-style-type: none">• при массе тела до 50 кг-0,2 мл (1900 а-Ха МЕ)• при массе тела 50-70 кг-0,3 мл (2850 а-Ха МЕ)• при массе тела >70 кг-0,4 мл (3800 а-Ха МЕ) <p>Начиная с 4-го дня дозу можно увеличить до 57 а-Ха МЕ/кг:</p> <ul style="list-style-type: none">• при массе тела до 50 кг-0,3 мл (2850 а-Ха МЕ)• при массе тела 50-70 кг-0,4 мл (3800 а-Ха МЕ)• при массе тела >70 кг-0,6 мл (5700 а-Ха МЕ)
Эноксапарин	40 мг
Далтепарин	5000 а-Ха МЕ
Бемипарин	3500 МЕ
Парнапарин	4250 МЕ (0,4 мл)

- У больных с низкой массой тела (менее 40 кг) разумно уменьшить профилактическую дозу НМГ в 2 раза
- У больных с выраженным ожирением (масса тела более 120 кг, индекс массы тела более 50 кг/м²) — увеличить профилактическую дозу на 25%
- У таких пациентов оправдана коррекция дозы НМГ по уровню анти-Ха активности в крови

Для длительной профилактики и лечения ВТЭО в амбулаторных условиях могут быть использованы:

- НМГ в профилактических дозах,
- новые пероральные антикоагулянты (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан)
- варфарин.

ЛЕЧЕНИЕ ТГВ



Тактика травматолога-ортопеда при подозрении на ТГВ

- **Парентеральное введение антикоагулянтов** в лечебных дозах при обоснованном подозрении на ТГВ и/или ТЭЛА и отсутствии противопоказаний *должно быть начато до инструментальной верификации диагноза.*
- До инструментального обследования больным с ТГВ и/или ТЭЛА должен быть предписан *строгий постельный режим для снижения риска ТЭЛА.* После обследования пациенты с окклюзивными, пристеночными и куполообразными формами венозного тромбоза могут быть активизированы.
- Операции на опорно-двигательном аппарате должны быть *отложены до устранения опасности эмболии.*

Какие антикоагулянты можно использовать при лечении ТГВ?

	ТГВ в пред- операционном периоде	ТГВ в после- операционном периоде
Гепарины + АВК	нет	да
Гепарины без АВК	да	да
АВК	нет	да
Фондапаринукс + АВК	нет	да
Фондапаринукс	да	да
Новые пероральные антикоагулянты	да	да

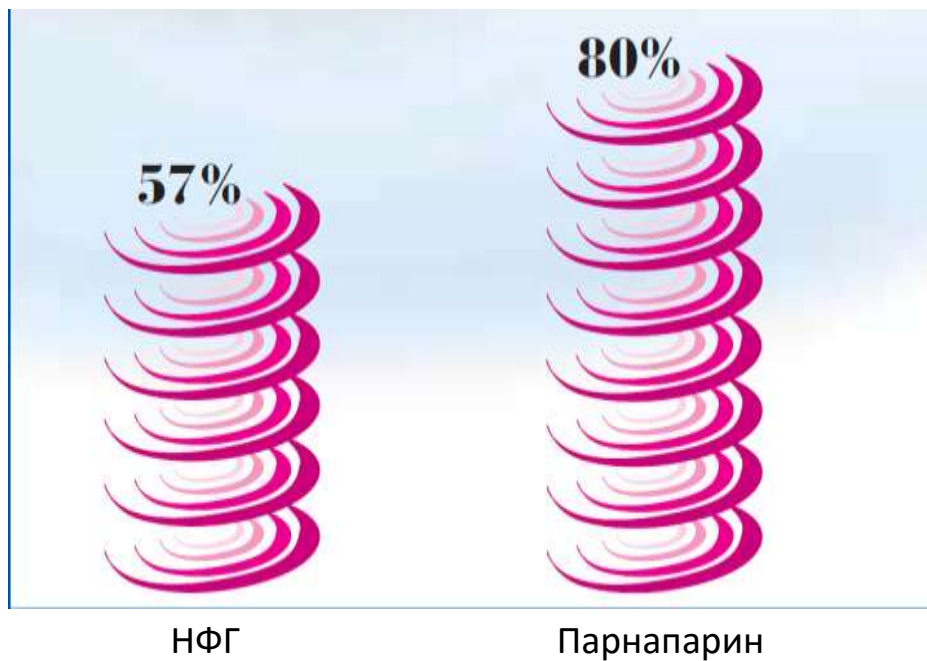
Рекомендации АССР, 2012:

- У пациентов с высокой клинической вероятностью ТГВ советуем ввести парентерально антикоагулянты, не дожидаясь результатов диагностических тестов (уровень 2С)
- У пациентов со средней клинической вероятностью ТГВ советуем ввести парентерально антикоагулянты, если исследование невозможно провести в течение ближайших 4 часов (уровень 2С)
- У пациентов с низкой клинической вероятностью ТГВ мы не советуем вводить антикоагулянты, если исследование будет проведено в ближайшие 24 часа (уровень 2С)

НМГ, применяемые для лечения ТГВ

Препарат НМГ	Дозировка
Надропарин (фраксипарин)	По 0,1 мл (950 а-Ха МЕ) на каждые 10 кг массы тела пациента (но не более 0,9 мл) 2 раза в сутки
Эноксапарин (клексан)	По 1 мг на кг массы тела каждые 12 часов подкожно.
Далтепарин (фрагмин)	По 100-200 а-Ха МЕ на 1 кг массы тела подкожно каждые 12 часов или в\в капельно
Парнапарин (Флюксум)	По 0,6 мл (6400 анти-Ха МЕ) 2 раза в день подкожно

НМГ обеспечивают высокий уровень реканализации вен при ТГВ



Парнапарин достоверно увеличивает процент реканализации вен голени и бедра по сравнению с НФГ ($P < 0,001$)

Лечение ТГВ в амбулаторных условиях

Для лечения ТГВ в амбулаторных условиях могут быть использованы:

- инъекционные НМГ ,
- пероральные антикоагулянты (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан или варфарин)

Подбор дозы АВК на примере варфарина

Подбор дозы АВК начинают на фоне продолжающегося парентерального введения антикоагулянтов. Эффективную дозу АВК подбирают таким образом, чтобы поддерживать значения МНО в пределах от 2,0 до 3,0.

Чтобы поддерживать терапевтический уровень гипокоагуляции во время перехода с парентеральных антикоагулянтов на АВК, необходимо строго соблюдать два условия:

1. длительность одновременного парентерального введения антикоагулянтов (НФГ, препаратов НМГ или фондапаринукса натрия) и приема АВК должна составлять не менее 5 суток;
2. парентеральное введение антикоагулянтов можно прекратить не ранее, чем в двух последовательных анализах, взятых с интервалом примерно в сутки (два последовательных дня), значения МНО будут превышать нижнюю границу терапевтического диапазона (2,0 и выше).

Алгоритм подбора дозы антагонистов витамина К на примере варфарина

1-й и 2-й дни	2 таблетки (5 мг) однократно вечером после ужина	
3-й день	Утром определить МНО	
	МНО < 1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 1,5-2,0	Увеличить суточную дозу на 1/4 таблетки Определить МНО через 1-2 дня
	МНО 2,0-3,0	Оставить суточную дозу без изменений Определить МНО через 1 -2 дня
	МНО 3,0-4,0	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки Определить МНО через 1-2 дня
	МНО > 4,0	Пропустить 1 прием, далее суточную дозу уменьшить на 1/2 таблетки Определить МНО через 1-2 дня
4-й и 5-й дни	Утром определить МНО. Действия соответствуют алгоритму 3-го дня. Если подбор дозы занимает более 5-ти дней, дальнейшая кратность определения МНО - 1 раз в два дня с использованием алгоритма 3-го дня	

Экономические результаты профилактики (млн. £) Великобритания, 1993*

Всего 1115767 операций	Тромбоз	Стоимость лечения
Без профилактики - 54% (стоимость = 0)	27%	139-143
С профилактикой - 46% (стоимость НМГ= 3,1-15,2)	14%	61-63
Экономия		60,8-78,9

* M.Drummond., L.Davies, 1993

Российские
клинические
рекомендации
«Профилактика
венозных
тромбоэмболических
осложнений в
травматологии и
ортопедии»

ISSN 0898-8106

**ТРАВМАТОЛОГИЯ
И ОРТОПЕДИЯ
РОССИИ**

TRAVMATOLOGIA
I ORTOPEDIA
ROSSII

Учредитель
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский научный центр «Травмотология и ортопедия» ИИР Президиума
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор
В.М. Тихонов



**ПРОФИЛАКТИКА
ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ**

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 (63) – 2012

Передаточный индекс в журнале «Российский» – 15392

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!