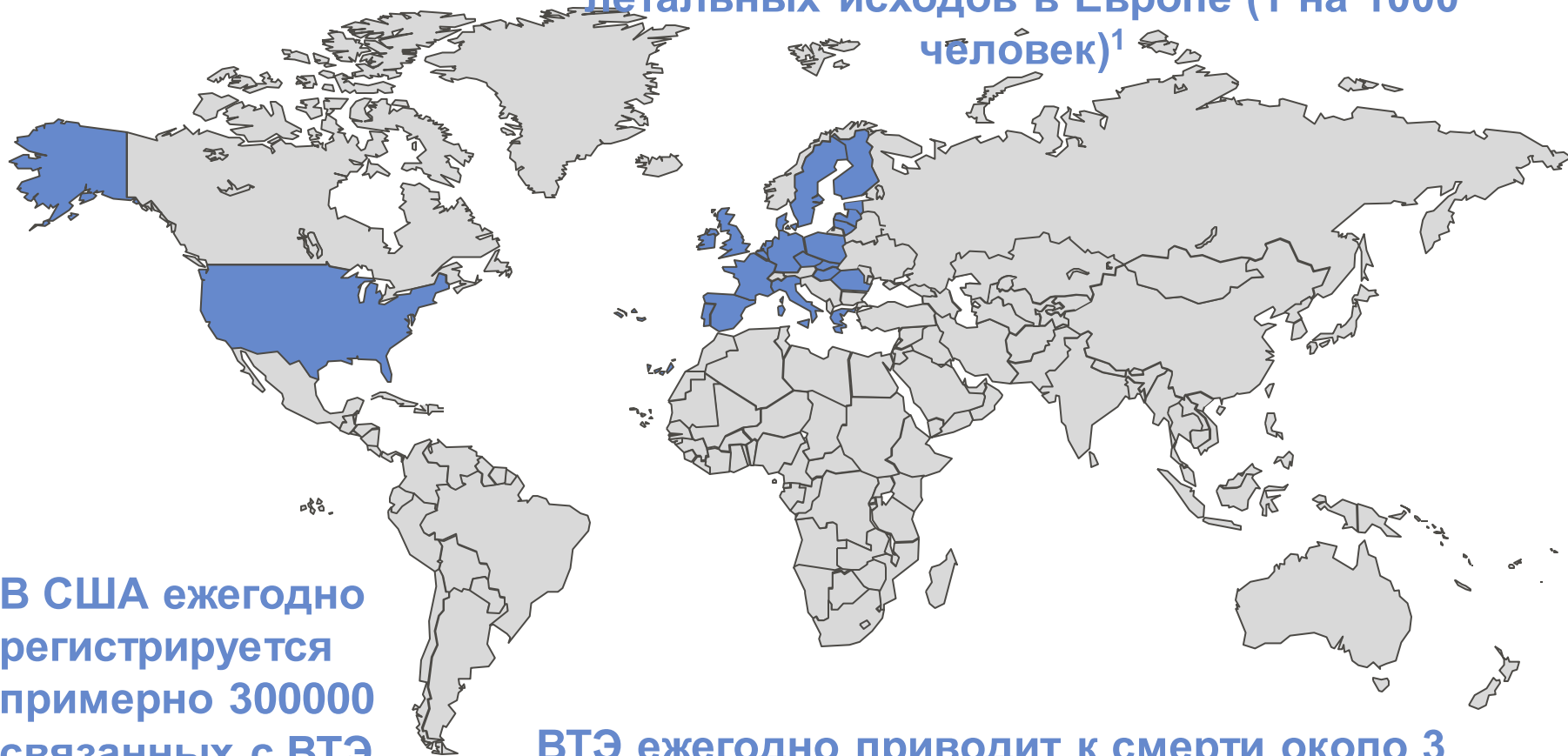


К вопросу о профилактике и лечении венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭ) в ортопедо- травматологической практике

Главный внештатный ортопед-травматолог
Волгоградской области, д.м.н. О.А.Каплунов

ВТЭ является одной из ведущих причин летальных исходов по всему миру (0,1% в популяции)

ВТЭ ежегодно является причиной >500000 летальных исходов в Европе (1 на 1000 человек)¹

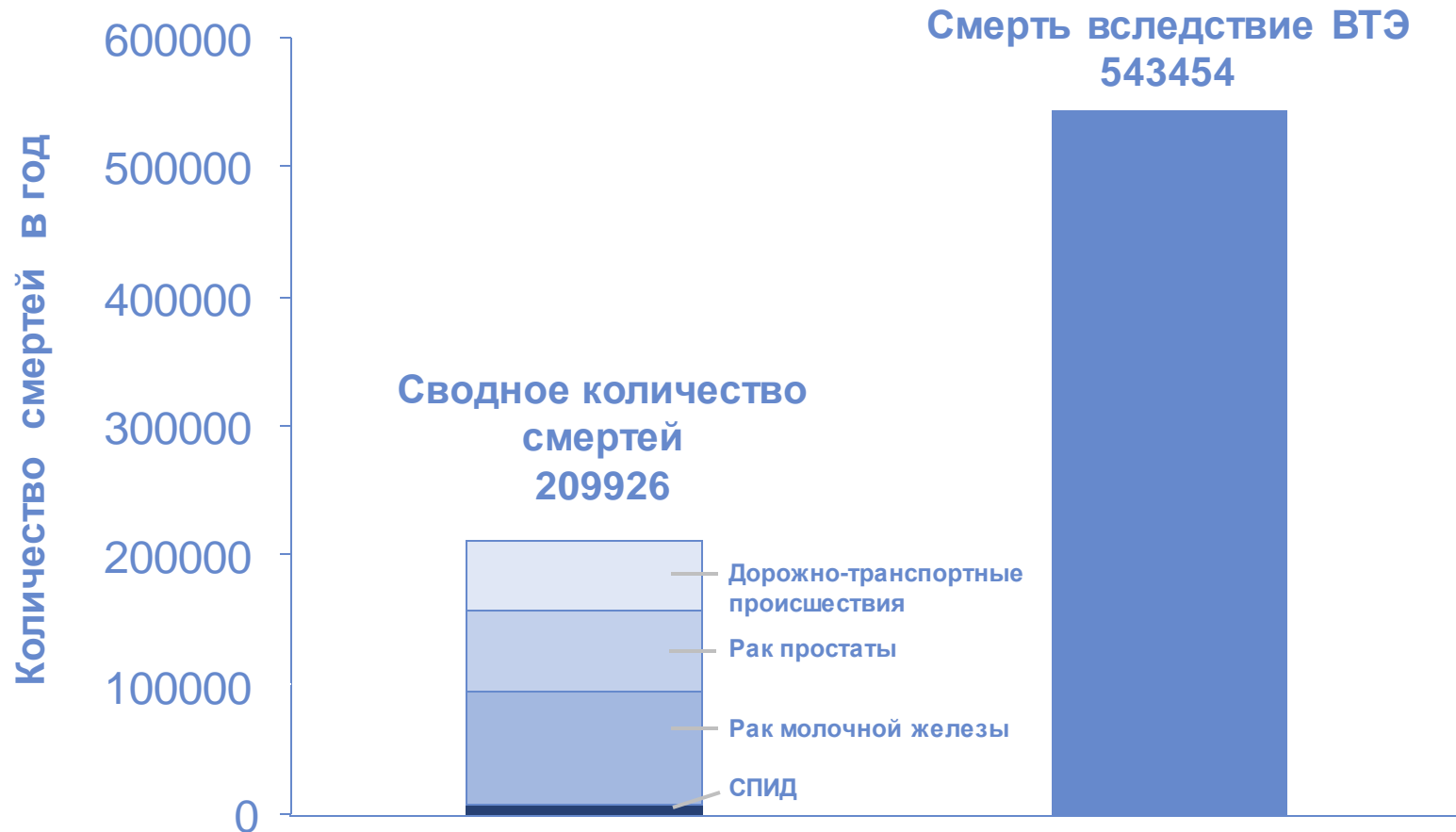


В США ежегодно регистрируется примерно 300000 связанных с ВТЭ летальных исходов²

ВТЭ ежегодно приводит к смерти около 3 миллионов людей во всем мире

1. Cohen AT *et al*, *Thromb Haemost* 2007;98:756–764; 2. Heit JA *et al*, *Blood* 2005;106:Abstract 910;
3. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day *J Thromb Haemost* 2014;12:1580–1590

ВТЭ является одной из основных причин смерти в Европе



СПИД=синдром приобретенного иммунодефицита

Вероятность ВТЭО при различных предрасполагающих факторах

Вероятность ВТЭО повышена более чем в 10 раз:

- перелом нижней конечности, повреждение спинного мозга, крупная травма
- госпитализация с сердечной недостаточностью или фибрилляцией/трепетанием предсердий, инфаркт миокарда (достаточно обширный) в предшествующие 3 мес
- протезирование тазобедренного или коленного сустава
- ВТЭО в анамнезе

Вероятность ВТЭО повышена в 2—9 раз

- артроскопическая операция на коленном суставе
- аутоиммунные заболевания, тромбофилия
- переливание крови, катетер в центральной вене
- онкология, химиотерапия, гормональная заместительная терапия (риск зависит от препарата)
- застойная сердечная или дыхательная недостаточность
- использование стимуляторов эритропоэза, пероральных контрацептивов
- искусственное оплодотворение, послеродовой период
- инфекция (в частности, пневмония, инфекция мочевых путей, СПИД)
- воспалительные заболевания толстого кишечника
- инсульт с параличом
- тромбоз поверхностных вен

Вероятность ВТЭО повышена менее чем в 2 раза

- постельный режим более 3 сут
- сахарный диабет, артериальная гипертензия
- длительное положение сидя (например, при вождении автомобиля, авиаперелетах)
- лапароскопические операции (в частности, холецистэктомия)
- ожирение
- беременность
- варикозное расширение вен нижних конечностей

Группы риска возникновения ВТЭО у различных категорий хирургических пациентов

| Уровень риска | Факторы риска |
|---------------|--|
| Низкий | <ul style="list-style-type: none">▶ Малые хирургические вмешательства▶ Медицинские процедуры у пациентов с полной подвижностью |
| Средний | <ul style="list-style-type: none">▶ Общехирургические вмешательства, открытая гинекологическая или урологическая операция▶ Медицинские процедуры у пациентов, нуждающихся в постельном режиме▶ Протезирование тазобедренного и коленного сустава▶ Хирургическое лечение переломов бедра 40-80% |
| Высокий | <ul style="list-style-type: none">▶ Тяжелая травма▶ Повреждения спинного мозга |

Частота ВТЭО после эндопротезирования тазобедренного сустава

| Ожидаемое событие в отсутствие тромбопрофилактики | Частота (%) |
|---|-------------|
| Любой ТГВ ¹ | 42–57 |
| Проксимальный ТГВ ¹ | 18–36 |
| Любая ТЭЛА ¹ | 0.9–28.0 |
| Смертельная ТЭЛА ¹ | 0.1–2.0 |



ВТЭО – венозные тромбозы, ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

¹Kearon C et al. Chest 2012;141:419S–494S ²Pellegrini VD et al. Clin Orthop 2005;441:56–62.

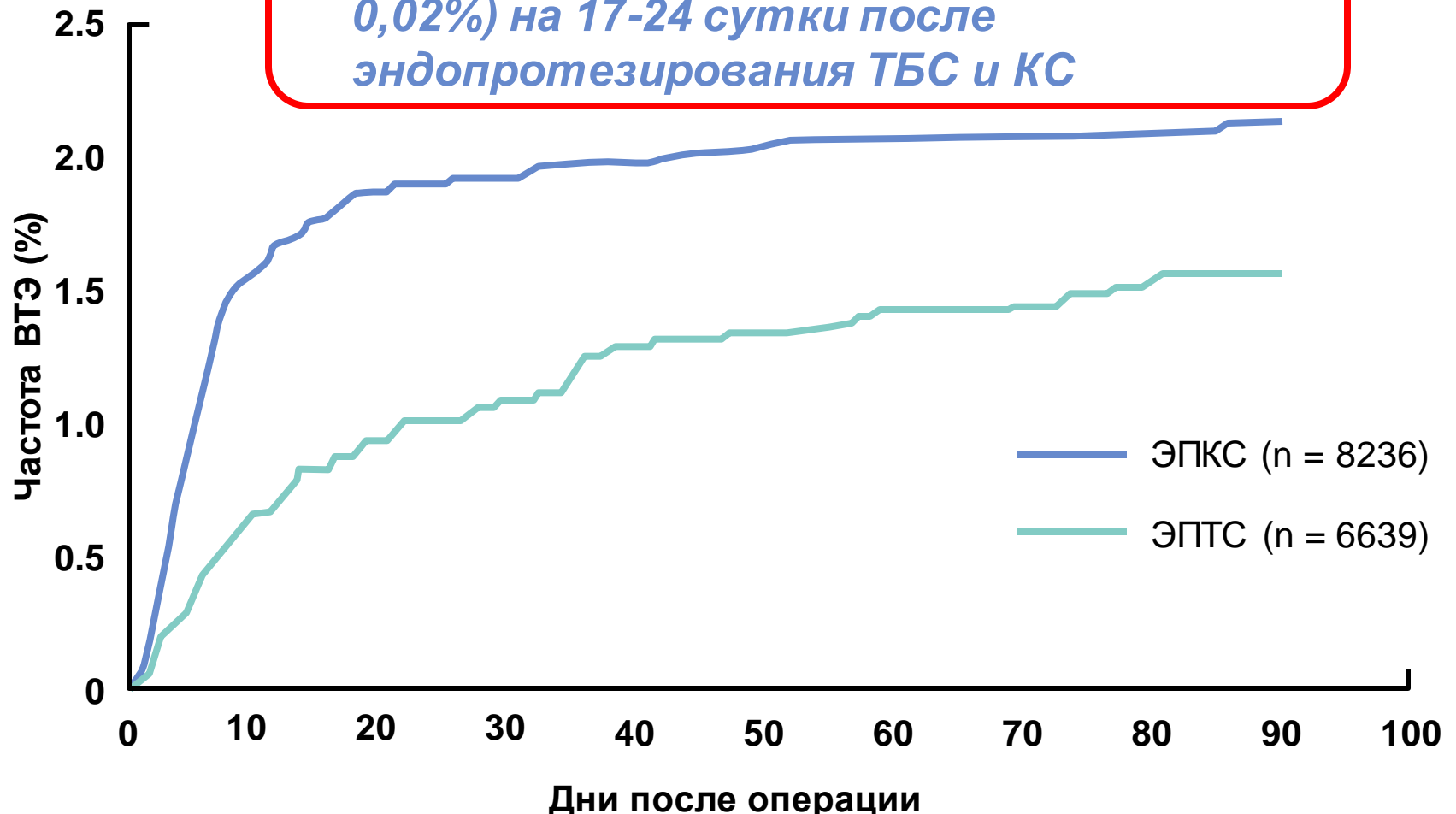
Частота ВТЭО после эндопротезирования *коленного сустава*

| Событие | Частота (%) |
|-------------------|-------------|
| Любой ТГВ | 41–85 |
| Проксимальный ТГВ | 5–22 |
| Любая ТЭЛА | 1.5–10.0 |
| Смертельная ТЭЛА | 0.1–1.7 |



Кумулятивная частота симптомных ВТЭ после эндопротезирования коленного и тазобедренного сустава (ЭПКС, ЭПТС)

◆ **Собственный опыт: гибель двух пациенток (из 1010 оперированных, 0,02%) на 17-24 сутки после эндопротезирования ТБС и КС**



Adapted from Warwick D *et al.* *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:799–807, with permission and copyright © of the British Editorial Society of Bone and Joint Surgery.

Формы и осложнения тромбоза

Посттромботический синдром

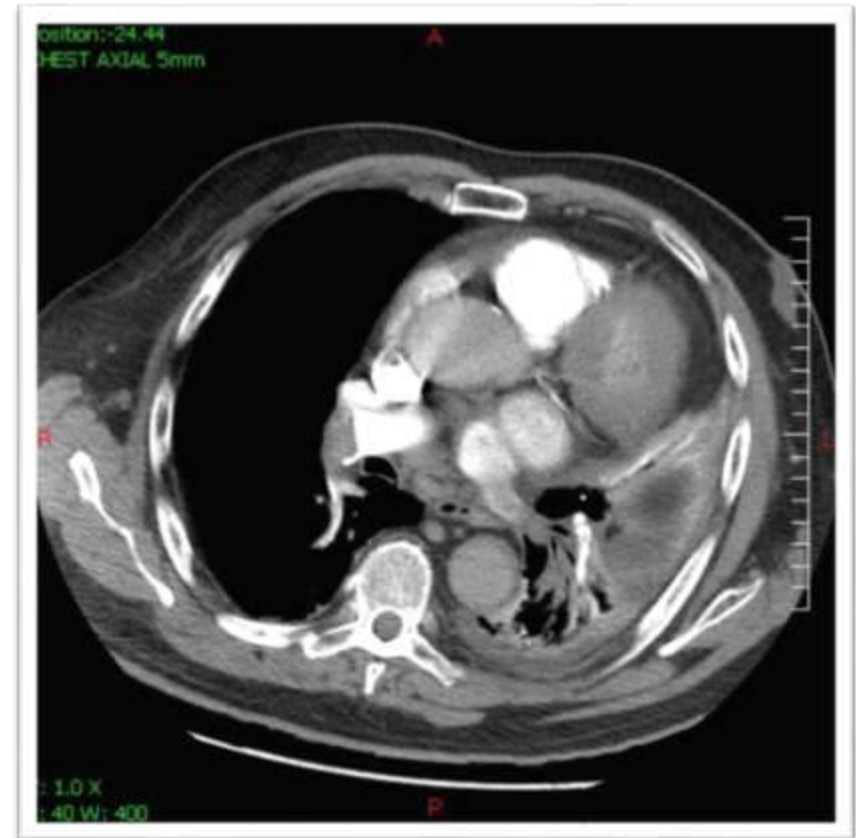
- ◆ Развивается примерно у 1/3 пациентов в течение 5 лет после идиопатического ТГВ¹
- ◆ Посттромботический синдром характеризуется следующими симптомами²:
 - Боль
 - Отек
 - Гиперпигментация
 - Экзема
 - Варикозное расширение коллатеральных вен
 - Образование венозных язв
- ◆ Тяжелый посттромботический синдром может приводить к образованию трудно излечимых болезненных венозных язв ног, требующих постоянного лечения и ухода³



1. Prandoni P et al. *Ann Intern Med* 1996; 2. Kahn SR. *J Thromb Thrombolysis* 2006;
3. Kahn SR, et al. *J Gen Intern Med* 2000

ТЭЛА и ее осложнения : хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)

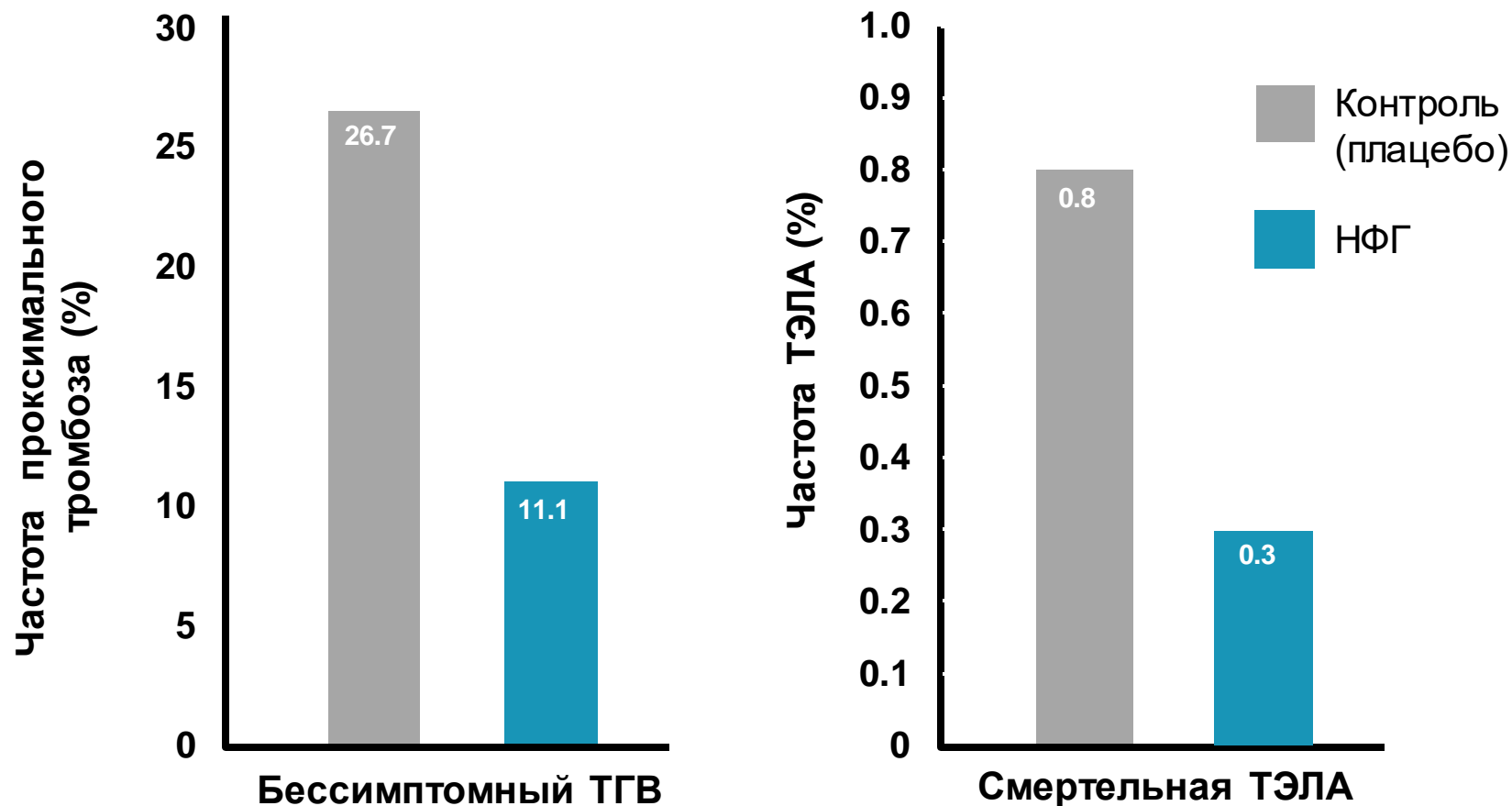
- ◆ Серьезное осложнение ТЭЛА
 - ◆ У ~ 2-4% пациентов с ТЭЛА может развиваться ХТЭЛГ
 - ◆ Прогрессирование ХТЭЛГ ассоциируется с частотой смерти ~ 4-20%
- ◆ Начальная фаза заболевания обычно протекает бессимптомно/не диагностируется²
- ◆ Симптомы при ХТЭЛГ²
 - ◆ Одышка при физической нагрузке
 - ◆ Слабость
 - ◆ Гипоксия
 - ◆ На поздних стадиях признаки правожелудочковой недостаточности



Томография грудной полости в аксиальной проекции с тромбом слева (правая сторона пациента); виден «язык» белого контрастного вещества, распространяющегося в тромб (ТЭЛА).

Профилактика венозных тромбоэмболий после больших ортопедических операциях

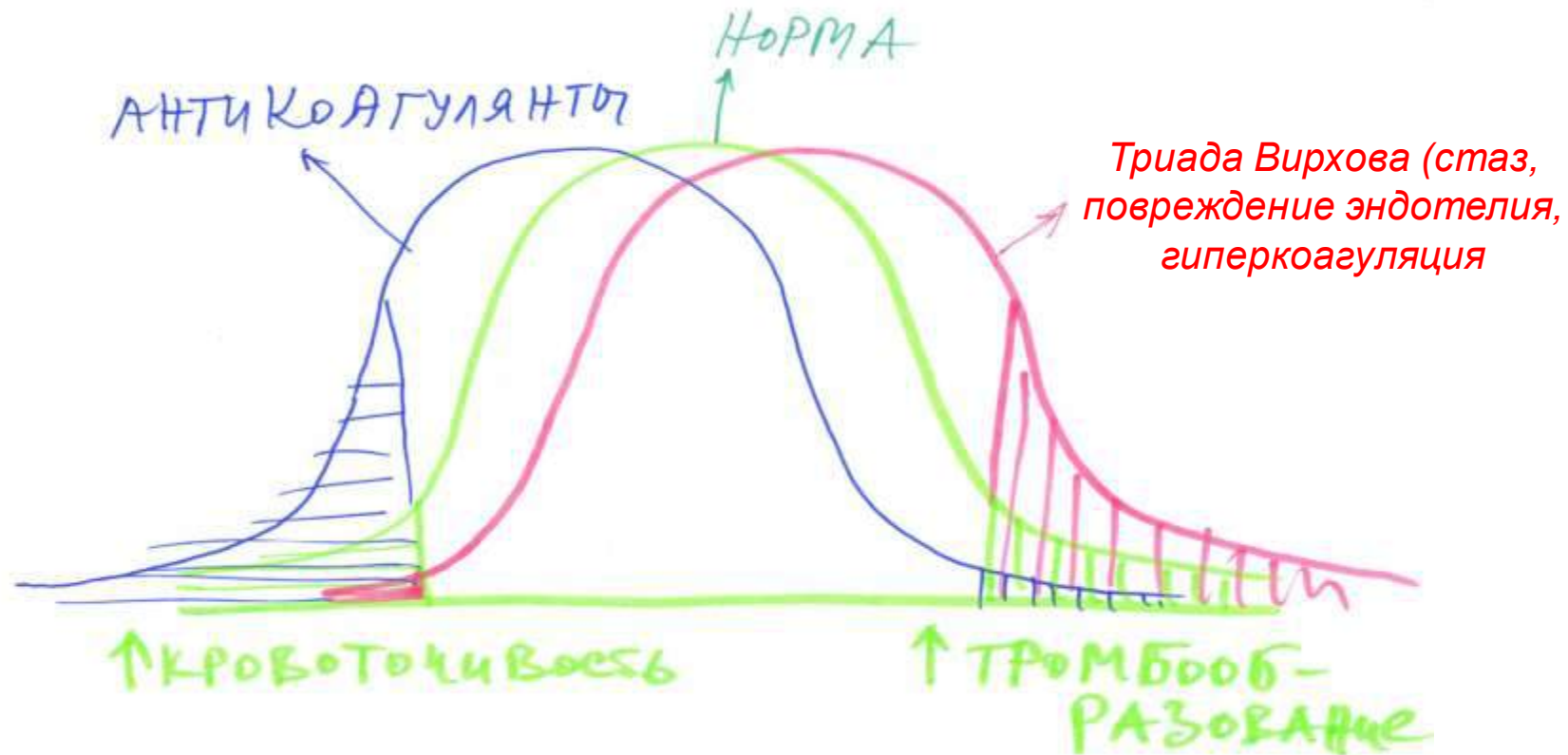
Применение антикоагулянта (НФГ) снижает частоту бессимптомного тромбоза и смертельной ТЭЛА



Пациенты после общехирургической, ортопедической или урологической операции

Профилактика ТГВ

Философия специфической профилактики



Ради спасения немногих (**группа риска**) проводим профилактику **всем!**

Распространенность гематогенных тромбофилий и связанный с ними риск ВТЭО

| Тромбофилия | Распространенность, % | | Относительный риск |
|--|-----------------------|------------------|--------------------|
| | в популяции | у больных с ВТЭО | |
| 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 |
| <hr/> | | | |
| Лейденская мутация V фактора свертывания крови | 3—15 | 20 | 5 |
| Повышение уровня фактора свертывания крови VIII | 11 | 25 | 5 |
| Мутация протромбина G20210A | 1—2 | 4—7 | 2—3 |
| Гипергомоцистеинемия | 5 | 10 | 2,5 |
| Антифосфолипидный синдром | 0,2 | 3,1 | 2—6 |

Клиническая ситуация 1 (2003 г)

Пациент Ш, 43 лет, д-з: закрытый перелом наружной лодыжки пр. голени без смещения..

Вводные:

- Иммобилизация гипсовой лонгетой,
- Рекомендован аспирин ¼ табл/день, детралекс
- На 17 сутки в душе слабость, головокружение, кашель с розовой мокротой

Диагноз? Рекомендации?

ТЭЛА мелких ветвей (лабораторно, типичный пневмонит, гепаринизация, затем варфарин через титрование). Гипергомоцистеинемия

Длительность тромбопрофилактики Национальные рекомендации.

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ РОССИИ

TRAUMATOLOGIA
I ORTOPEZIA
ROSSII

Учреждение
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский ортопедический травматологический институт
научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. РР. Воскресенского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор
Р.М. ТИХИЛОВ



ПРОФИЛАКТИКА
ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ
В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

РОССИЙСКИЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПРИЛОЖЕНИЕ 1 (63) – 2012

1. После операций по поводу *переломов бедра* (особенно его проксимального отдела), *эндопротезирования тазобедренного сустава* введение антикоагулянтов следует продолжать **не менее 5–6 недель**
2. **Аналогичная продолжительность** профилактики может быть оправдана и после **протезирования коленного сустава**, особенно если период ограничения двигательной активности затягивается

1. После операций по поводу *переломов бедра* (особенно его проксимального отдела), *эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов* введение антикоагулянтов следует продолжать **не менее 5–6 недель**



Длительность тромбопрофилактики

ACCP 9



CHEST

Supplement

ANTITHROMBOTIC THERAPY AND PREVENTION OF THROMBOSIS, 9TH ED: ACCP GUIDELINES

Executive Summary

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

*Gordon H. Guyatt, MD, FCCP; Elie A. Akl, MD, PhD, MPH; Mark Crowther, MD;
David D. Gutterman, MD, FCCP; Holger J. Schünemann, MD, PhD, FCCP; for the American
College of Chest Physicians Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis Panel**

CHEST 2012; 141(2)(Suppl):7S–47S evidence, and some articles with quite extensive

2.4. Для пациентов, перенесших большую ортопедическую операцию, проведение продленного курса тромбопрофилактики на амбулаторном этапе **продлительностью до 35 дней** (считая от дня проведения вмешательства) более предпочтительно, чем краткосрочная профилактика в течение 10–14 дней

Анализ собственного клинического материала за период 2007-2017 г.г. (n=1608)

| Вид вмешательства | НМГ | Дабигатрана этексилат | Ривароксабан | Итого |
|---------------------------|------------|-----------------------|--------------|-------------|
| ЭП тазобедренного сустава | 132 | 154 | 289 | 575 |
| ЭП коленного сустава | 183 | 133 | 219 | 535 |
| Остеосинтез бедра | 29 | 38 | 47 | 114 |
| Остеосинтез голени | 188 | 96 | - | 284 |
| Прочие | 291 | 217 | - | 508 |
| Итого | 823 | 638 | 555 | 1608 |

RECORD 1

ЭПТС
 Ривароксабан 10 мг х 1 раз/сут 31–39 дней
 vs
 эноксапарин 40 мг х 1 раз/сут 31–39 дней
N=4,541

RECORD 2

ЭПТС
 Ривароксабан 10 мг х 1 раз/сут 31–39 дней
 vs
 эноксапарин 40 мг х 1 раз/сут 10-14 дней
 затем плацебо
N=2,509

RECORD 3

ЭПКС
 Ривароксабан 10 мг х 1 раз/сут 10–14 дней
 vs
 эноксапарин 40 мг х 1 раз/сут 10-14 дней
N=2,531

RECORD 4

ЭПКС
 Ривароксабан 10 мг х 1 раз/сут 10–14 дней
 vs
 эноксапарин 30 мг х 2 раз/сут 10-14 дней
N=3,148

- 12,729 рандомизированных пациентов
- Исследования имели сходный дизайн и исходы по эффективности и безопасности
- Оценочный комитет был независимым, а информация кодированной

ЭПТС – эндопротезирование тазобедренного сустава, ЭПКС – эндопротезирование коленного сустава

1. Eriksson BI, et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2765-2775.

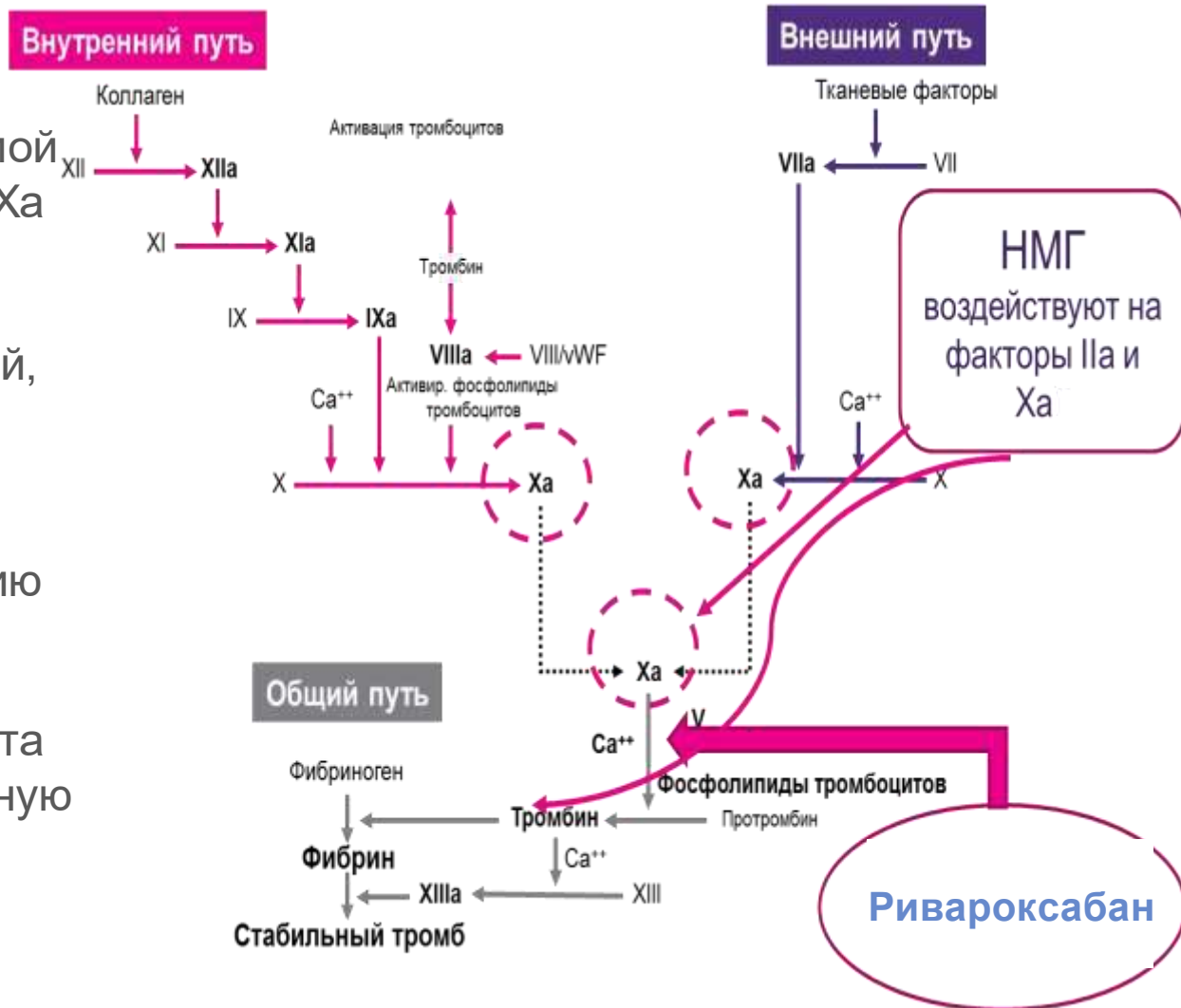
2. Kakkar AK, et al. *Lancet.* 2008;372:31-39.

3. Lassen MR et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2776-2786

4. Turpie AGG, et al. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2007/2008;36:A14.

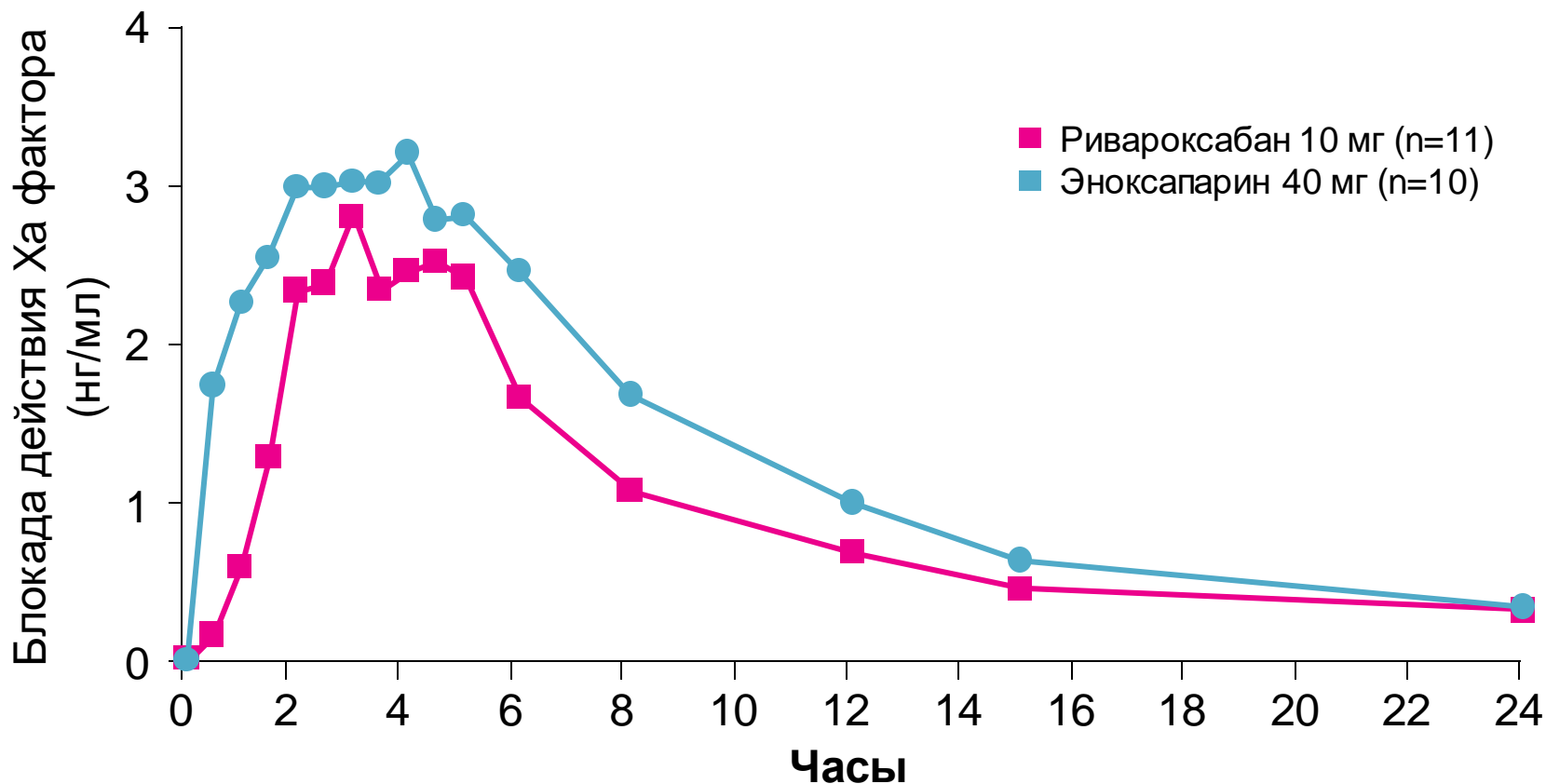
Ривароксабан: первый пероральный прямой ингибитор Ха фактора

- Высочайший селективный прямой конкурентный ингибитор Ха фактора
- Ингибирует как свободный, так и фибрин-связанный фактор Ха
- Препятствует образованию тромбина
- Не имеет прямого эффекта на тромбин-индуцированную активацию тромбоцитов
- Биодоступность 80-100%



Ксарелто обеспечивает быстрый антикоагулянтный эффект

По скорости наступления антикоагулянтного эффекта Ксарелто® сопоставим с инъекционным НМГ*



*Kubitza D, Becka M, Schwers S et al. Investigation of pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions between rivaroxaban and enoxaparin in healthy male subjects. Clin Pharm Drug Dev 2013

Ксарелто® применяется у пациентов с легким и умеренным нарушением функции почек и не требует коррекции дозы

Способ применения НОАК при нарушении функции почек

| Клиренс креатинина | <30 мл/мин | 30–50 мл/мин | >50 мл/мин |
|--|---|--|------------|
| Ривароксабан ¹ | 15–29 с осторожностью <15 не рекомендуется | ОК | ОК |
| Дабигатрана <i>этексилат</i> ² | Противопоказано! | 30–50: Коррекция дозы 220 мг/д → 150 мг/д Использовать с осторожностью | ОК |

Ситуации, которые требуют коррекции дозы при приеме дабигатрана:

1. Нарушение функции почек средней степени тяжести (КлКр 30-50 мл/мин)
2. Пожилые пациенты (>75 лет)
3. При совместном применении некоторых лекарств (н-р, группа амиодарона) – вакантное замещение по транспортному Р-гликопротеиду для клубочковой фильтрации

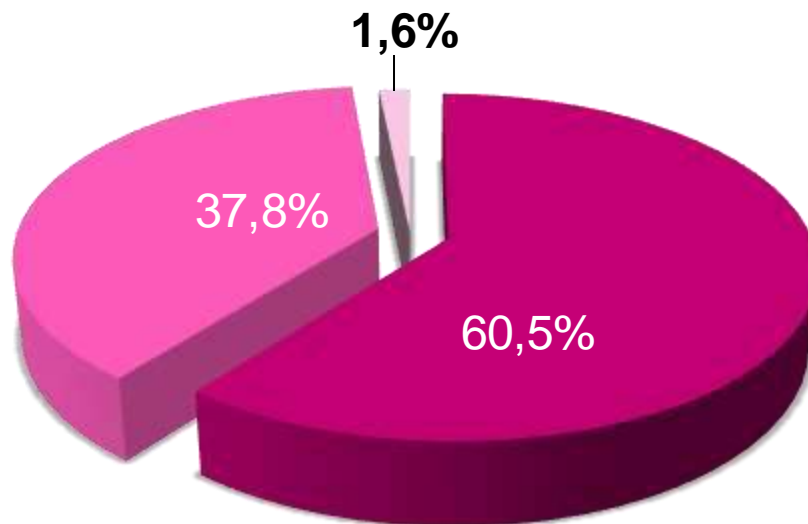
НОАК – новый оральный антикоагулянт

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Ксарелто® 10 мг от 08.06.2015

2. Инструкция по применению лекарственного препарата Дабигатран 75, 110 мг

3. Cook et al. Frequency of renal impairment, advanced age, obesity and cancer in venous thromboembolism patients in clinical practice. J Thromb Haemost. 2007 May;5(5):937-41.

Ксарелто® – удобный режим применения: 1 таблетка 10 мг 1 раз в день



■ очень удобно

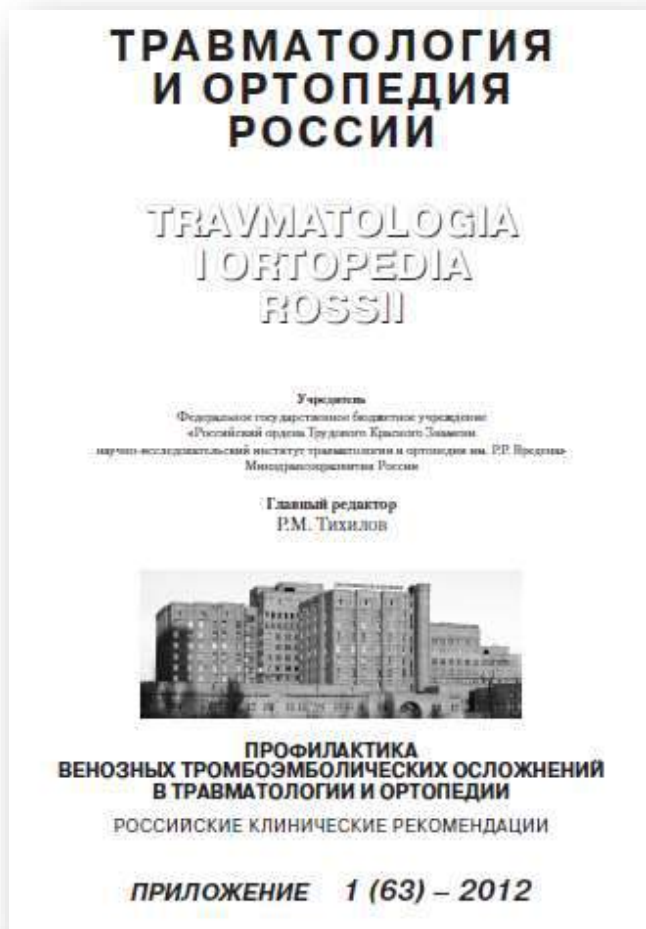
■ удобно

■ нейтрально

98% пациентов оценили применение Ксарелто как удобное и очень удобное

По данным результатов СОПРАНО прием Ксарелто 1 раз в день, **отсутствие необходимости подбора дозы** обеспечивало высокую приверженность пациентов к терапии, как в стационаре, так и на амбулаторном этапе

Ксарелто® входит в Российские рекомендации для применения, как в стационаре, так и дома



Ксарелто назначается перорально по 10 мг 1 раз в сутки, первая доза через 6–10 часов после завершения операции по достижении гемостаза

Клиническая ситуация 2

Пациент К, 67 лет, д-з: ДОА левого Т/Б сустава, состояние ЭПТС.

Вводные:

- время вмешательства 55 мин,
- кровопотеря в ходе операции 110-120 мл,
- Версия: рана не дренирована

Срок начала введения АК?

Через 12 часов; если конец вмешательства позже 15.00 -7.00 утра след. суток при условии немедикаментозных мер профилактики

Клиническая ситуация 2/2

Пациент К, 67 лет, д-з: ДОА левого Т/Б сустава, состояние ЭПТС.

Вводные:

- время вмешательства 55 мин,
- кровопотеря в ходе операции 110-120 мл,
- Версия: рана дренирована, темп потери по дренажу через 4 часа не более 50 мл/час

Срок начала введения АК?

С учетом скорости дренажного отделяемого, но при такой потере через 8-10 часов после операции

Показание к применению Ксарелто 10 мг

Профилактика венозной тромбоземболии (ВТЭ) у пациентов, подвергающихся большим ортопедическим и травматологическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях

Показание к применению Ксарелто 15-20 мг

Лечение тромбоза глубоких вен и тромбоземболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

Клиническая ситуация 3

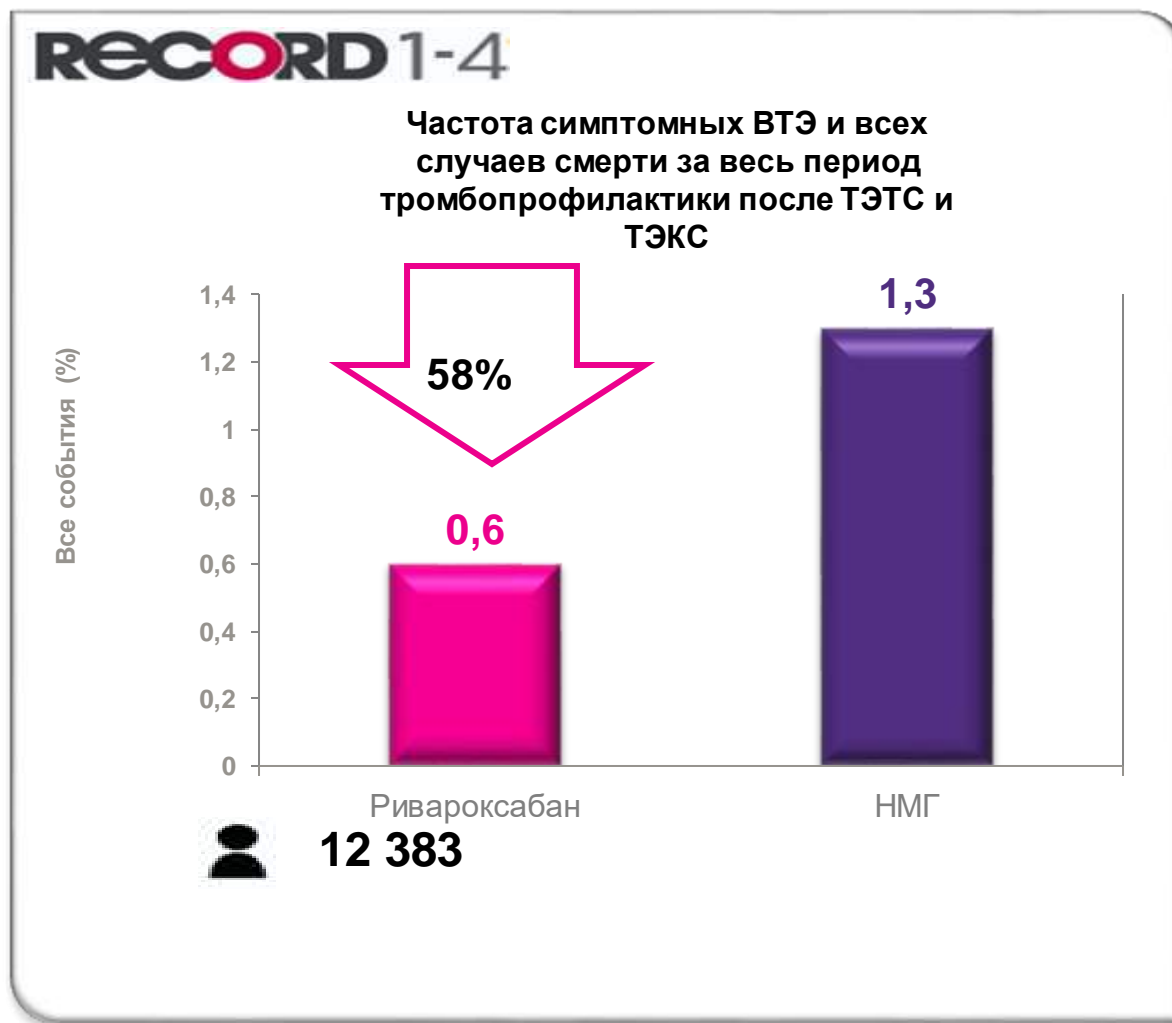
- ◆ Больная Ф., 68 лет, д-з: правосторонний гонартроз 3 ст., варикозная болезнь сосудов нижних конечностей, посттромбофлебитический синдром, стадия реканализации
Вводные:

- время вмешательства 80 мин,
- кровопотеря в ходе операции 110-120 мл,
- турникет не использовался
- рана дренирована.

На 4 сутки отек контрлатеральной конечности, на УЗДГ – пристеночный окклюзионный тромбоз глубокой бедренной вены в подколенной области

Перевод на Ксарелто в дозе 15 мг два раза в сутки, после трех недель – 20 мг минимум на 3 месяца

Ксарелто - единственный новый пероральный антикоагулянт, показавший превосходящую эффективность по сравнению с инъекционным эноксапарином в снижении симптомных ВТЭ

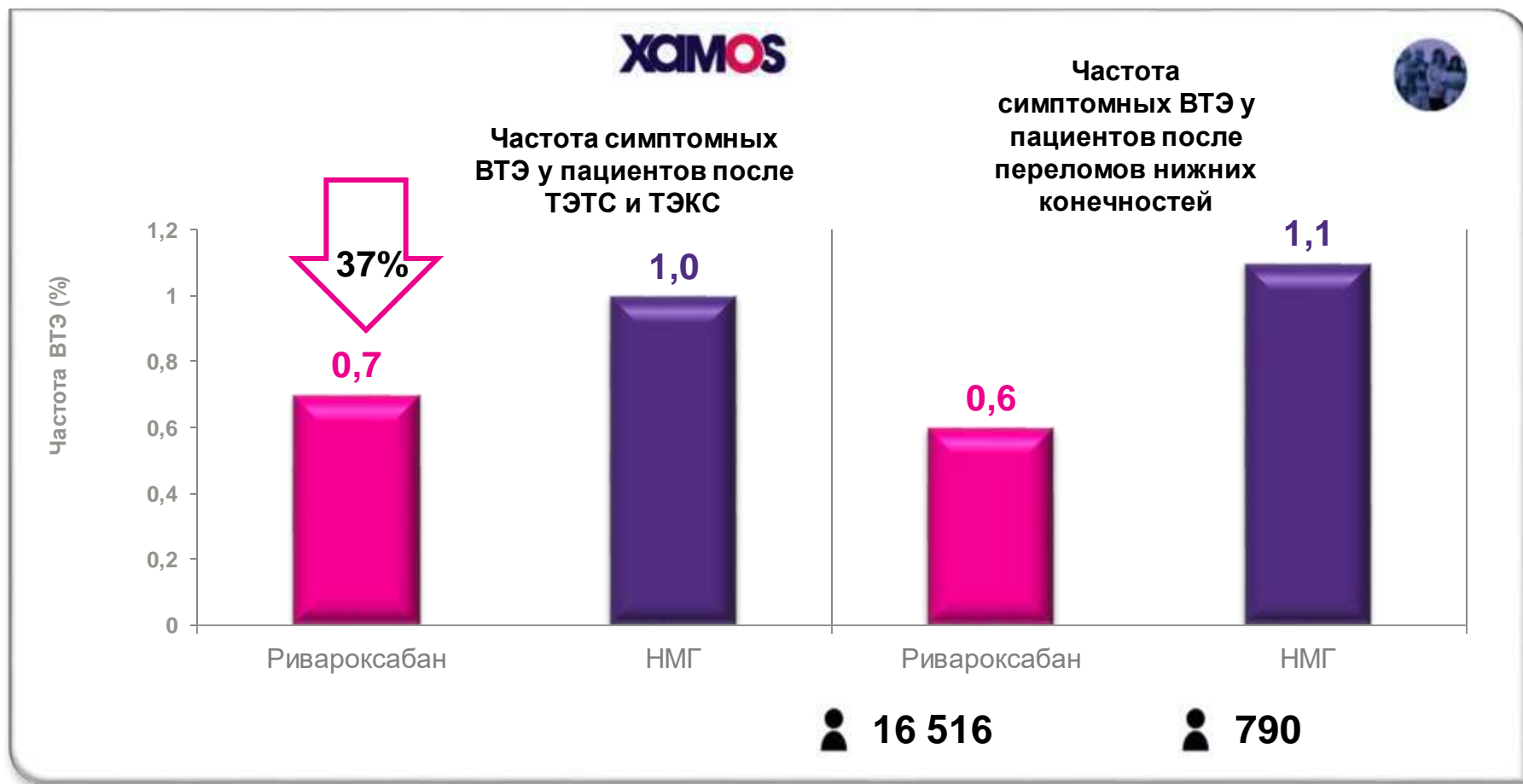


Клиническая ситуация 4

- ◆ Больная Т., 74 лет, д-з: левосторонний гонартроз 3 ст., состояние эндорпротезирования
Вводные:
 - вмешательство в штатном режиме,
 - тромбопрофилактика эноксапарином (амфибра/эниксум)На 3 сутки диапедезное кровотечение из операционной раны, в анализе крови – умеренная анемия, PLC - $88 \times 10^9/\text{л}$
Диагноз? Действия?

ГИТ. Отмена НМГ, гемостатики, транексам.
Затем переход на Ривароксабан в дозе 10 мг/сутки

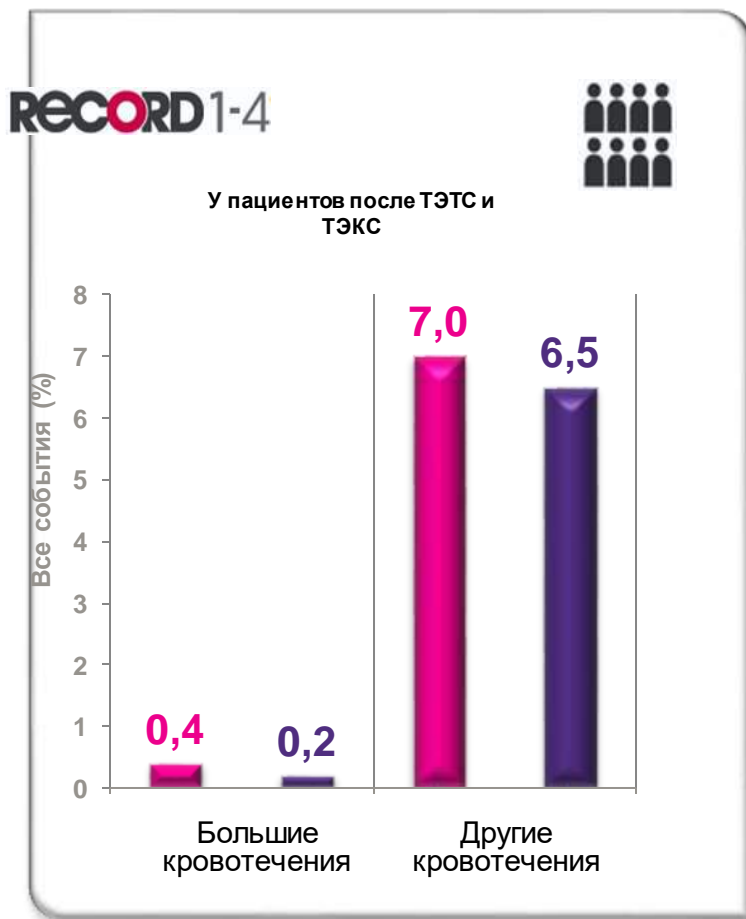
Эффективность Ксарелто в профилактике ВТЭ подтверждена реальной клинической практикой как за рубежом XAMOS¹⁻²



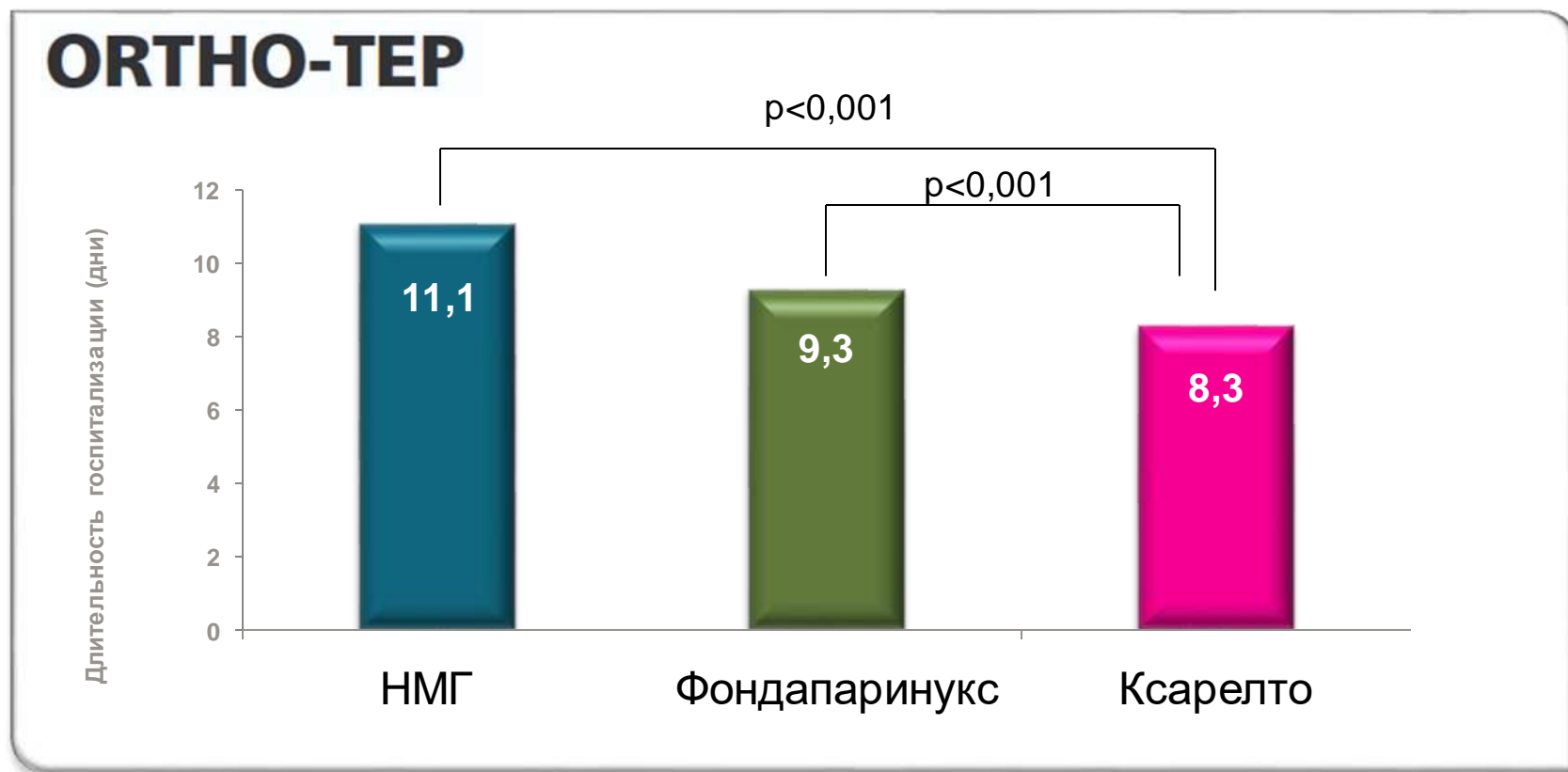
Сопрано

- Проспективное многоцентровое неинтервенционное исследование приверженности пациентов профилактическому лечению тромботических осложнений и предпочтения врача и пациента при проведении больших ортопедических операций.
- Сроки проведения исследования:
 - 5 сентября 2011 г. - 20 августа 2014 г.
- Продолжительность набора пациентов - 20 месяцев
- Научный консультант – д.м.н., проф. Загородний Н.В.
- 38 клиник, в составе которых ***Областной центр ортопедии и травматологии ГБУЗ «ВОКБ №3»***

Благоприятное соотношение польза/риск (ПКБ) при применении Ксарелто подтверждена данными реальной клинической практики XAMOS¹⁻²



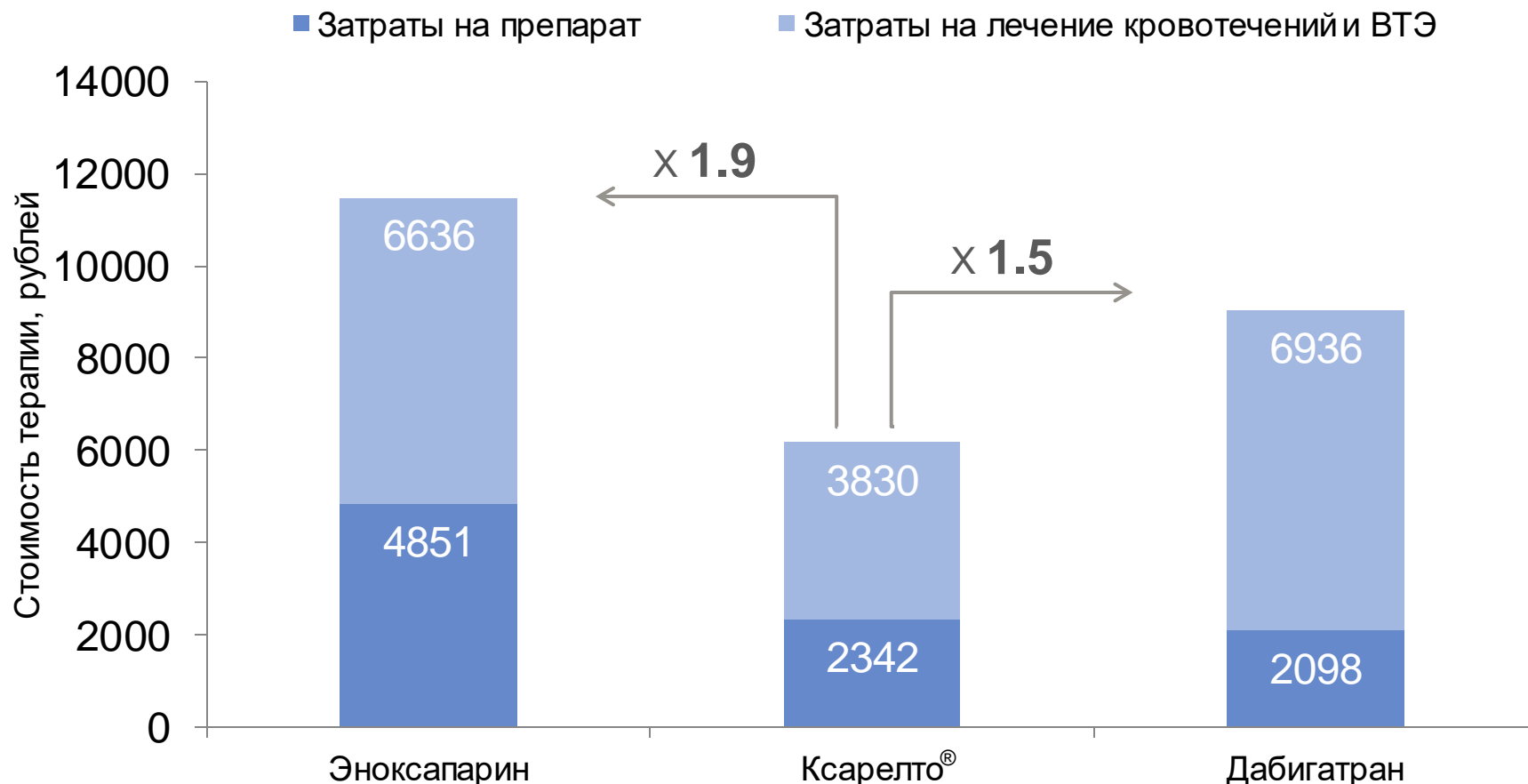
Применение Ксарелто приводило к снижению продолжительности госпитализации в связи с уменьшением частоты ВТЭ, кровотечений и хирургических осложнений



Собственные данные: сокращение средних сроков пребывания с 13,3 на НМГ до 8,4 после внедрения НОАК (Эффект.фармакотер., 56/2014. - №3. – С.12-18)

Ксарелто® при высокой клинической эффективности требовал меньших затрат, чем эноксапарин и дабигатран, для профилактики ВТЭ после больших ортопедических операций

Суммарные затраты на весь период профилактики ВТЭ при использовании Ксарелто® были в 1,9 и 1,5 раза меньше по сравнению с эноксапарином и дабигатраном соответственно



ВТЭ – венозные тромбозы

1. Eriksson B.I et al. Lancet. 2007; 370: 949–956.

2. Еськин Н.А., Деркач Е.В., Пядушкина Е.А. Клинико-экономический анализ применения эноксапарина, ривароксабана и дабигатрана для профилактики венозных тромбозов у пациентов после больших ортопедических операций. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. №4/2016.

Клиническая ситуация 5

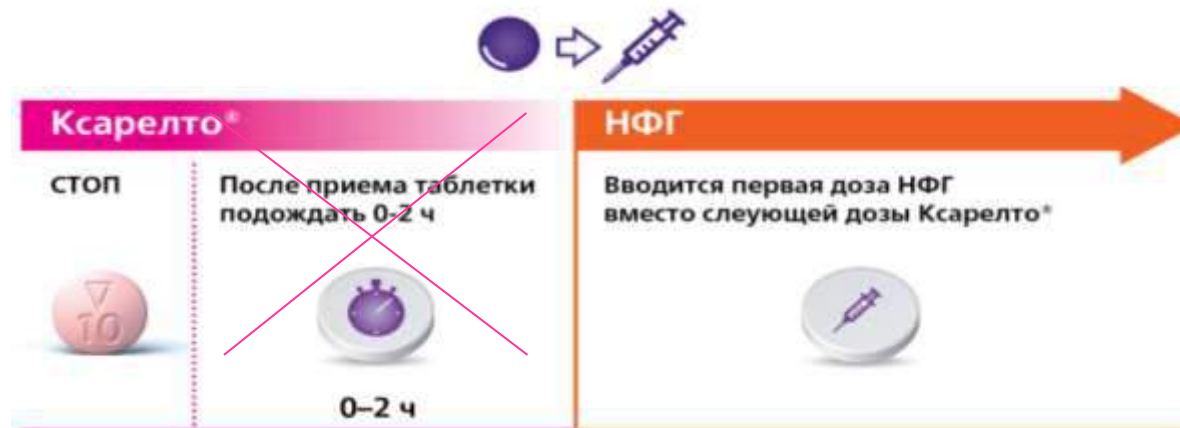
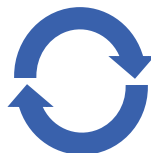
- ◆ Больной К., 70 лет, д-з: левосторонний гонартроз 3-4 ст., Персистирующая форма фибрилляции предсердий.

Вводные:

- Показано эндорпротезирование в плановом режиме,
- проводится тромбопрофилактика приемом ксарелто 20 мг/сут
- в стационаре эноксапарин 0,4

Действия?

Перевести пациента на Ксарелто® очень просто!



Клиническая ситуация 5

- ◆ Больной К., 70 лет, д-з: левосторонний гонартроз 3-4 ст., Персистирующая форма фибрилляции предсердий.

Вводные:

-Показано эндорпротезирование в плановом режиме,

- проводится тромбопрофилактика приемом ксарелто 20 мг/сут

- в стационаре ксарелто 10 мг

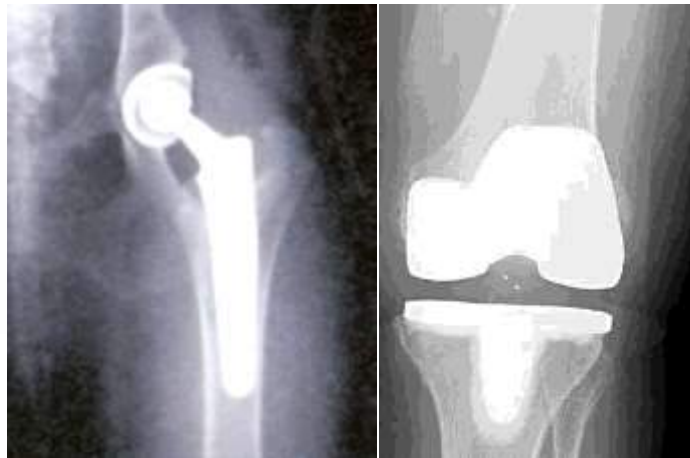
Действия?

Периоперационное ведение пациентов, принимающих Ксарелто®

Прекращение терапии



Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, прием Ксарелто® следует прекратить по крайней мере за 18-24 часа до вмешательства, если это возможно, и на основании заключения врача



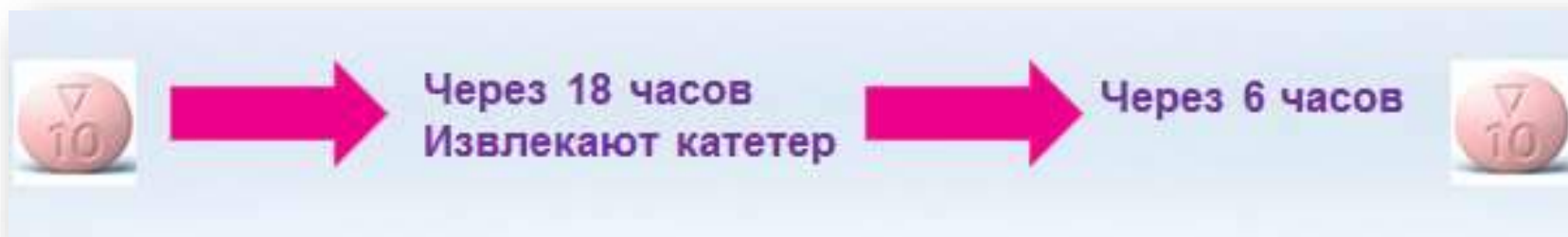
Возобновление терапии



Прием Ксарелто® следует возобновить после инвазивной процедуры или хирургического вмешательства, при условии наличия соответствующих клинических показателей и адекватного гемостаза

Практика ведения пациентов с эпидуральной анестезией, принимающих ривароксабан

- ◆ Эпидуральный катетер извлекают не ранее чем через 18 часов после назначения последней дозы препарата
- ◆ Ривароксабан не следует назначать ранее, чем через 6 часов после извлечения эпидурального катетера
- ◆ В случае травматичной пункции назначение ривароксабана следует отложить на 24 часа



- ◆ В нашей клинике проводится спинальная анестезия !

Алгоритм борьбы с кровотечением при приеме НОАК



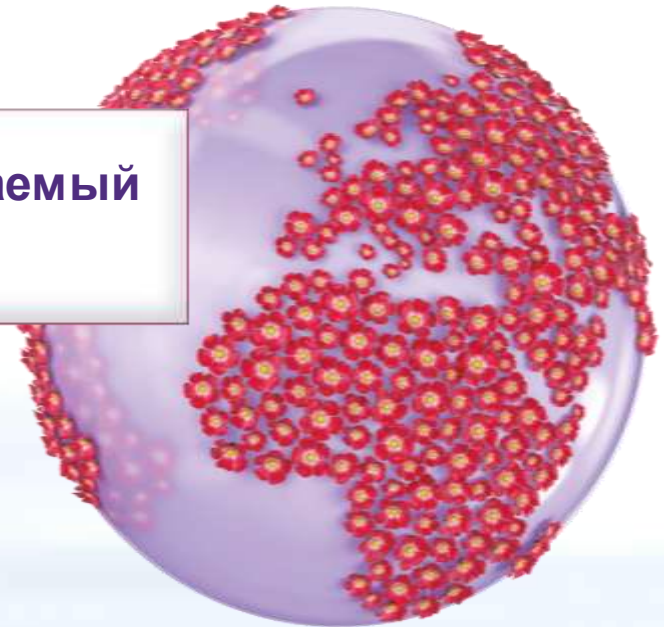
Собственный опыт: купирование кровотечения у 2 пациентов введением дицинона и транексамовой кислоты!

*Следует учитывать, что опыт применения гемостатических препаратов у пациентов, принимающих новые оральные антикоагулянты ограничен.
Heidbuchel et al. *Europace* 2013;15:625–651

Накоплен **большой опыт** применения Ксарелто в реальной клинической практике



**КСАРЕЛТО® – самый назначаемый
новый ОАК в мире!¹**



**Опыт практического применения Ксарелто® по
7 показаниям более чем у 23 миллионов пациентов^{1,2}**

ОАК- пероральные антикоагулянты

1. IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2016

2. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission

Ксарелто одобрен по 7 показаниям

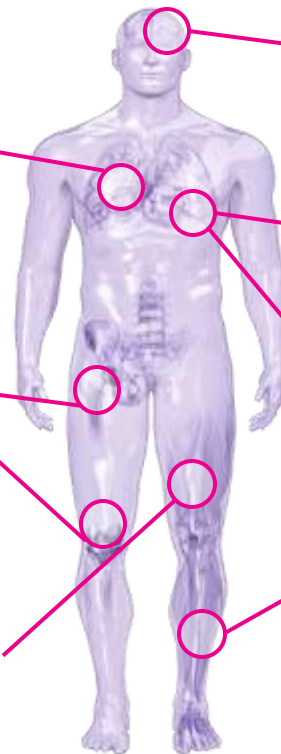
Исследования продолжаются...

Профилактика и лечение венозных и артериальных тромбозов

◆ **Тромбоэмболия легочной артерии***
500,000 смертей в год в Европе

◆ **Большие ортопедические операции****
Риск тромбозов: 40–85%

◆ **Тромбоз глубоких вен***
1 случай каждые 12 сек.



◆ **Ишемический инсульт******
15–20% вызвано фибрилляцией предсердий

◆ **Острый коронарный синдром*****
1 смерть каждые 17 сек.

Будущие показания
(идут исследования III фазы):

- ✓ Сердечная недостаточность
- ✓ Заболевания периферических сосудов**

*Cohen AT et al. Thromb Haemost 2007;98:756–764

**Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th Edition). Chest 2008;133:381S–453S

***. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. BMJ 2003;326:1259–1261

****. Wolf PA et al. Stroke 1991;22:983–988.

Спасибо за внимание!

