



Применение современных антикоагулянтов в практике врача травматолога-ортопеда.

Ершов Дмитрий Сергеевич

к.м.н., доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ

РНИМУ им. Н.И Пирогова, травматолог-ортопед

26 травматологического отделения 1 ГКБ им. Н.И.Пирогова г. Москвы

01.12.2017 г. (г. Воронеж)

Риск развития ВТЭО у пациентов с травмой (>8 баллов по шкале ISS) без профилактики остается высоким по данным объективного обследования, % (Geerts W.H., 2004)

Вид повреждения	Частота развития ТГВ
Переломы позвоночника	68
Переломы таза	61
Переломы бедра	80
Переломы костей голени	77
Переломы лодыжек	74
Сочетанная травма (нижние конечности и черепно-мозговая травма)	77

ТГВ – тромбоз глубоких вен

Частота развития ВТЭО после эндопротезирования суставов без применения методов профилактики, % (Geerts W.H., 2004)

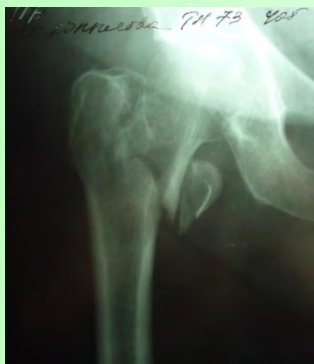
Вид ВТЭО	Эндопротезирование тазобедренного сустава	Эндопротезирование коленного сустава
ТГВ (по данным флебографии)	42-57	41-85
Проксимальный ТГВ (по данным флебографии)	18-36	5-22
ТЭЛА	0,9-28	1,5-10
Смертельная ТЭЛА	0,1-2	0,1-1,7

ВТЭО – венозное тромбоэмболическое осложнение

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Пациентка, 73 лет.



ТГВ не выявлен

Пациентка, 32 года



ОККЛЮЗИВНЫЙ тромбоз
общей подвздошной
вены справа, ТЭЛА.



Пациент, 68 лет

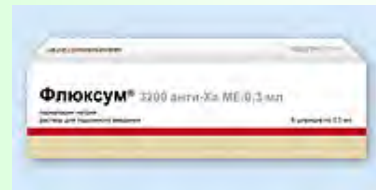
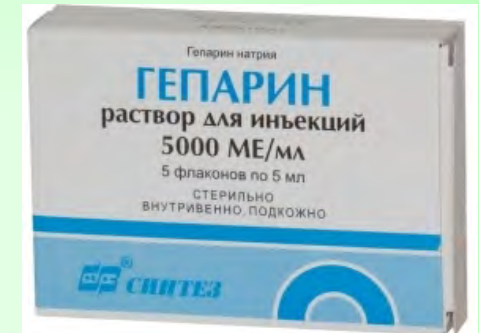
Множественная травма. Перелом лобковой и седалищной костей, боковой массы крестца справа.

Консервативное лечение с профилактикой ТГВ

Окклюзивный тромбоз всех глубоких вен правой нижней конечности, наружных подвздошных вен, кава-фильтра, нижней полой вены.



Медикаментозная профилактика ВТЭО



НМГ

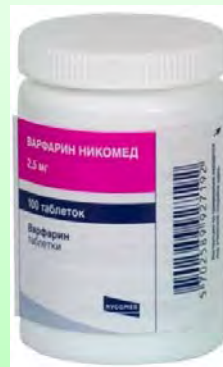
НФГ

НОАК

Фондапаринукс

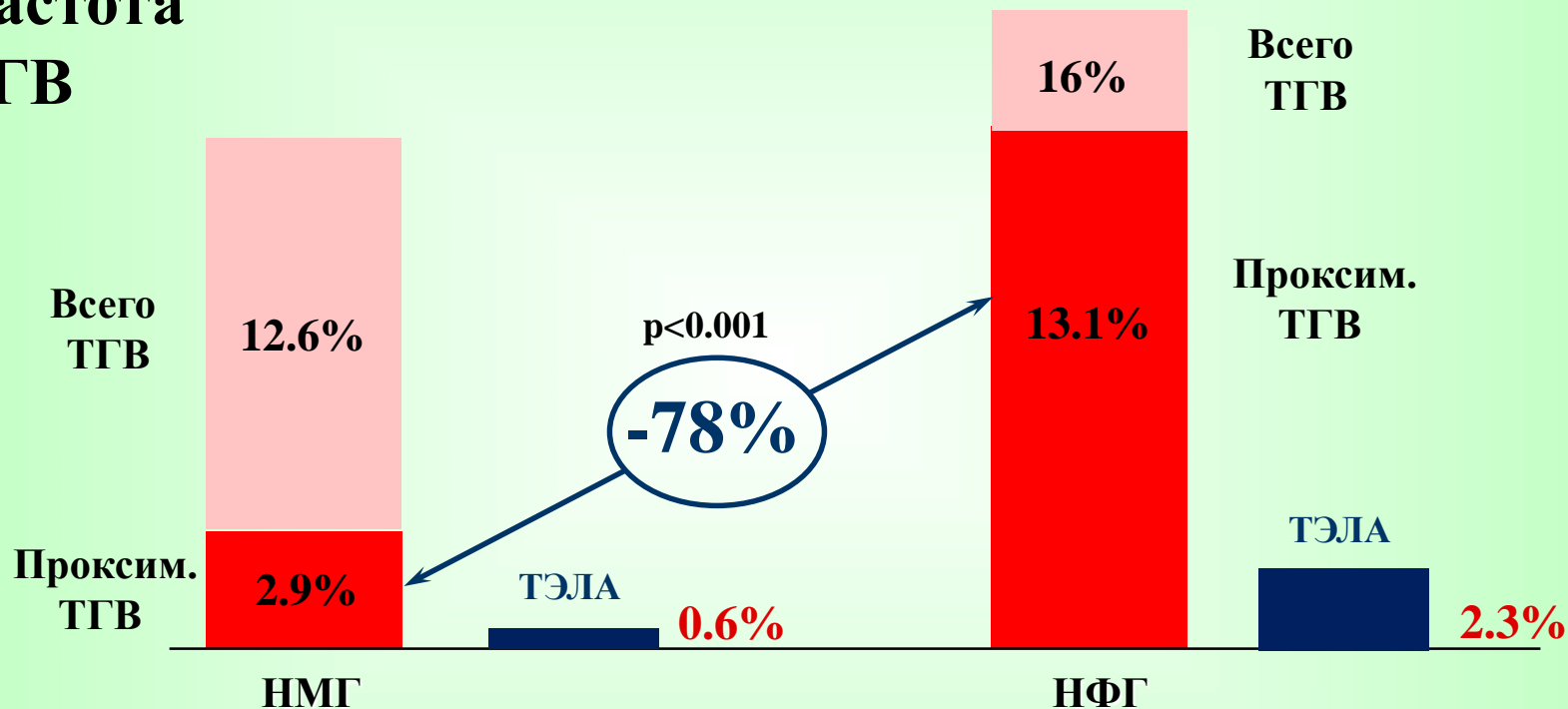


АВК



УЛУЧШЕНИЕ ПРОФИЛАКТИКИ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ

Частота ТГВ



- ТГВ – тромбоз глубоких вен
- НМГ – низкомолекулярный гепарин
- НФГ – нефракционированный гепарин
- Проксим. – проксимальный

Leyvraz et al. Proximal vein thrombosis was defined as thrombosis occurring in or above the popliteal vein *BMJ* 1991; 303 : 543-348

Клинический пример

Пациентка, 74 лет. Диагноз: Перелом мыщелка голени. Назначено: Эноксапарин 60 мг

Выявлен ТГВ (УЗАС). Назначено: Эноксапарин 60 мг x 2. Выявлено: Снижение Нв до 67 г/л.

Поиск источника кровотечения. **Клиренс креатинина 16 мл/мин.**



Новые пероральные антикоагулянты (НОАК)

ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ (ПРАДАКСА)

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL, GERMANY

РИВАРОКСАБАН (КСАРЕЛТО)

BAYER PHARMA, GERMANY

АПИКСАБАН (ЭЛИКВИС)

BRISTOL-MYERS SQUIBB/PFIZER EEIG, UNITED KINGDOM



назначаются только в послеоперационном периоде!!!

Инструкция по применению лекарственного препарата Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий

Дабигатран (Прадакса)

после ортопедических операций.

Ривароксабан (Ксарелто)

после больших ортопедических
оперативных вмешательств на нижних
конечностях

Апиксабан (Эликвис)

после планового эндопротезирования
тазобедренного или коленного сустава.

Лечение острого ТГВ
и/или ТЭЛА.
Профилактика
рецидивирующего ТГВ
и/или ТЭЛА

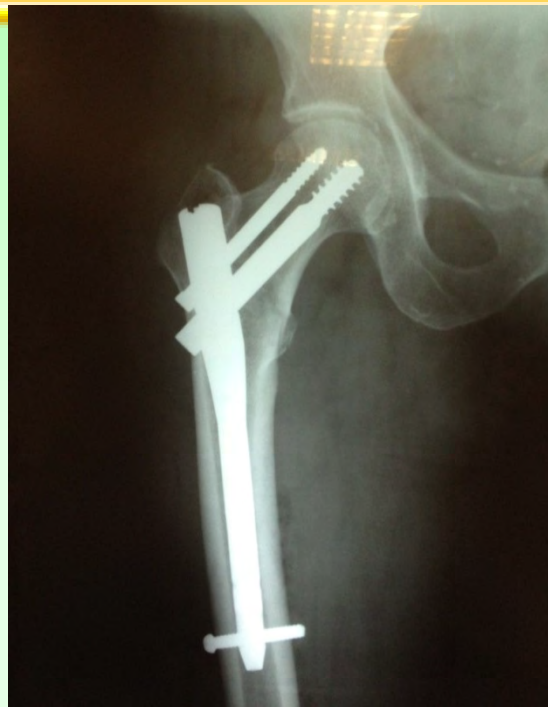


ЭТС

ЭКС



Прадакса®
дабигатрана этексилат
Преображая
антикоагулянтную терапию



Переломы бедр

ПШБК



Прадакса®
дабигатрана этексилат
Преображая
антикоагулянтную терапию



Переломы ГОЛЕНИ, ЛОДЫЖЕК



Прадакса®
дабигатрана этексилат
Преображая
антикоагулянтную терапию

Успех профилактики ВТЭО

Правильный выбор
антикоагулянта,
основанный на
результатах
клинических
исследований



выполнение
рекомендаций
пациентом

Особенности комплаентности



Пациентка Я., 62 лет, врач.
Ds: перелом в/3 диафиза бедра

В день травмы пациентке выполнен
остеосинтез бедренной кости
интрамедуллярным стержнем

В качестве профилактики ВТЭО
назначена **дабигатран**

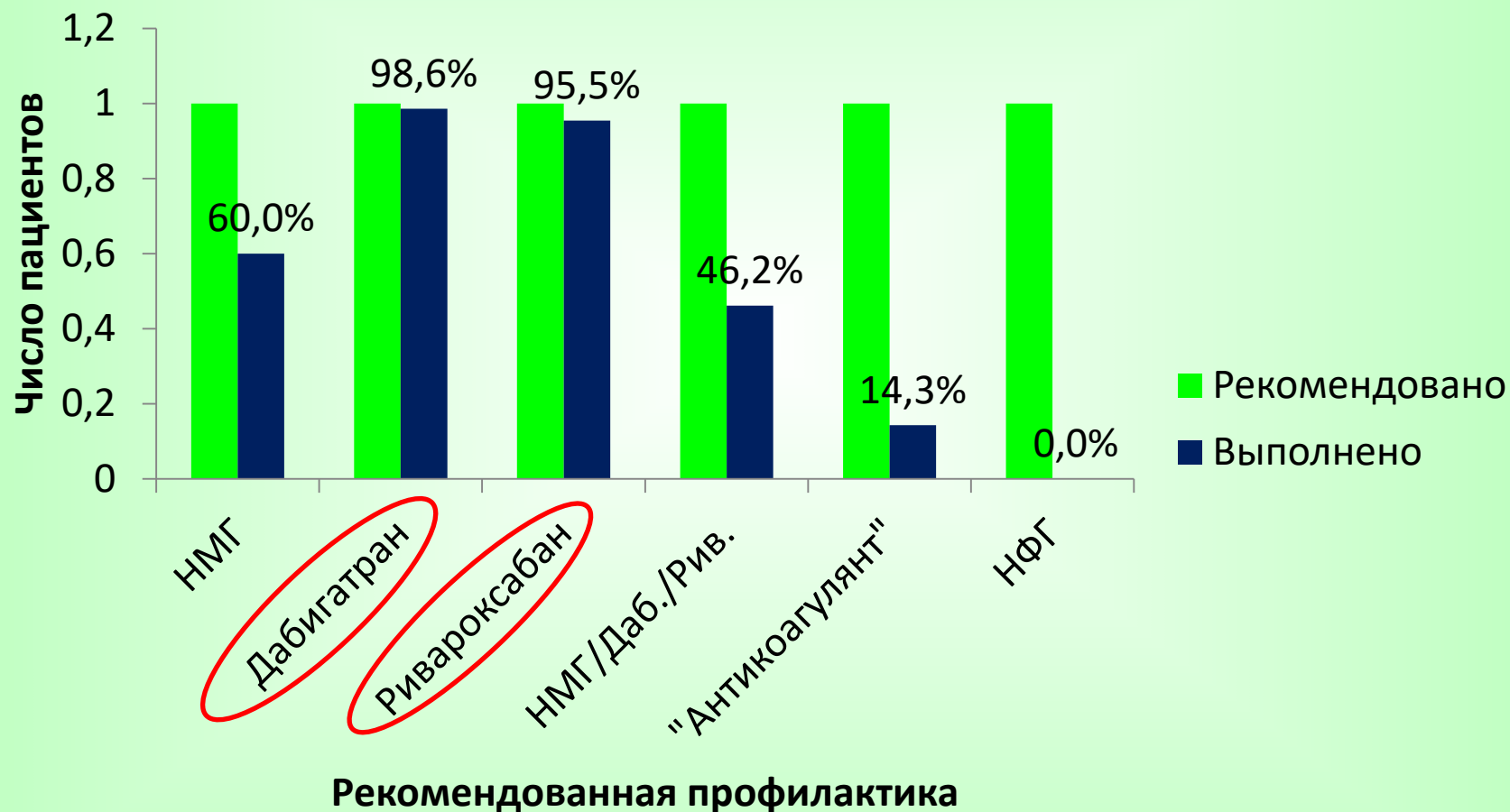
Особенности комплаентности

На следующий день при
УЗАС выявлен
флотирующий тромб
подколенной вены 8 см!

Проведено
консервативное лечение
тромбоза.



Соблюдение рекомендаций в зависимости от формулировки



В ТРАВМАТОЛОГИИ

НМГ, НФГ

назначаем

**В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ
ПЕРИОДЕ**

В ТРАВМАТОЛОГИИ

НОАК

ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА

ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ВТЭО

В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ

ПЕРИОДЕ

Дабигатран и другие НОАК

Клинико-фармакологическая характеристика

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Точка приложения	Тромбин	Фактор Ха	Фактор Ха
Способ приема	Капсулы	Таблетки	Таблетки
Профилактическая доза	220 и 150 мг	10 мг	2,5 мг
Кратность приема	1 раз в день	1 раз в день	2 раза в день
C_{\max} , ч	0,5-2	2-4	3-4
$T_{1/2}$, ч	11-14	5-13	12
Выведение почками	85%	2/3	27%
Связь с белками, %	34-35	92-95	87
Участие изофермента CYP в метаболизме	нет	да	да
Время назначения после операции	1-4 часа	6-10 часов	12-24 часа

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса®, РУ: 75 мг/110 мг - ЛСР-007065/09; 150 мг - ЛП 000872.

КСАРЕЛТО. Инструкция по медицинскому применению. РФ ЛСР-009820/09;

ЭЛИКВИС. Инструкция по медицинскому применению. РФ ЛП-002007;

Прадакса® – простота в использовании

Рекомендованная доза: 2 капсулы x 110 мг 1 раз в день

День операции



1-4 ч.



Последующие дни

Переключение с парентеральных антикоагулянтов:

Рекомендованное время:
через 24 часа после последней дозы



24 часа



1. Инструкция по медицинскому применению препарата Прадакса®

8.09.16 11:30 – 13:10

Протокол операции № 856

Тотальное цементное эндопротезирование левого тазобедренного сустава.

В условиях СМ и эпидуральной анестезии, в положении больной на правом боку, передненаружным доступом (разрезом около 12 см) послойно обнажена вертельная область, рассечена капсула сустава. Осуществлен передний доступ к левому т/б суставу. Капсула сустава иссечена. Произведена косая надвертельная остеотомия. Удалена головка бедренной кости вместе с отломками шейки бедра. Произведено иссечение рубцовых тканей. Вертлужная впадина обработана шарошками до 46 мм. Имплантирована «чашка» протеза Triloc 2 Cup 44 mm на цемент DePuy CMW 1. Трепанирован костномозговой канал бедренной кости рашпилем до 11 на костном цементе DePuy CMW 1 установлена «ножка» эндопротеза Corail Cemented Femoral Stem size 11 standart по collar. Произведено вправление бедра с тест-головкой +5. При наружной и внутренней ротациях, отведении, приведении тенденции к подвывиху нет. Установлена головка протеза Articul/eze Femoral Head +5 d- 32. Санация раны растворами антисептиков, гемостаз по ходу операции. Установлен активный дренаж. Послойное ушивание раны. Ас. повязка. Кровопотеря 100 мл.

Оперировал:

Асс.

О/с:

Анестезиолог:

Анестезист:

После операции больная переведена в ОРИТ № 6.

Рекомендации:

1. Прадакса 220 мг/сутки (110мг через 7 часов п/о)
2. Эластическое бинтование нижних конечностей.
3. Холод на область п/о раны.
4. Подушка между нижних конечностей.
5. Контроль за состоянием дренажа.
6. Р-графия таза при переводе из ОРИТ

ХАМОС: показатели безопасности ривароксабана в реальной клинической практике.

Конечная точка	Ривароксабан N=8548***	Стандартная терапия N=7968 ***	Отношение Рисков (95% ДИ)
Большие кровотечения*	0,4 %	0,3%	1,35 (0,94-1,93)
Большие кровотечения ЕМА**	1,9%	1,5%	1,21 (1,01-1,45)
Небольшие кровотечения	4,4%	2,9%	1,52 (1,35-1,71)
Небольшие кровотечения ЕМА	3,0%	1,7%	1,76 (1,52-2,04)
Все кровотечения	4,9%	3,3%	1,50 (1,34-1,68)
Отделяемое из раны	0,5%	0,2%	2.65 (1.78–3.92)

*=клинически выраженное кровотечение либо фатальное, либо в критический орган, либо требующее повторной операции, либо кровотечение за пределами операционной раны и сопровождающееся падением гемоглобина на 2 г/дл и более, либо потребовавшее переливания 2 единиц крови и более

**Большие кровотечения ЕМА так же включали в себя кровотечения, потребовавшие прекращения лечения, а также кровотечения из операционной раны, сопровождавшиеся падением гемоглобина на 2 г/дл и более, либо потребовавшие трансфузии 2 единиц крови и более

*** Приведены данные по скорректированной safety популяции

Сходные данные были получены при сравнении с популяцией пациентов, получавших НМГ

Прямое сравнение Ривароксабана и Дабигатрана

Лечение пациентов при помощи
ривароксабана (20 мг один раз в
день) связано с статистически
значимым повышением числа
внутричерепных гематом и больших
внечерепных кровоизлияний,
включающих желудочно-кишечные
кровотечения при сравнении с
группой пациентов, получающих
дабигатран по 150 мг x 2 раза в день

>118.000
пациентов

Research

JAMA Internal Medicine | Original Investigation

Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation

David J. Graham, MD, MPH; Marsha E. Reichman, PhD; Michael Wernicki, BA; Ya-Hai Hsueh, PhD; Rima Izzati, PhD; Mary Ross-Southworth, PharmD; Yujin Wei, MS; Jiemin Luo, MA; Margie R. Goubling, PhD; Katrina Mott, MHS; Yoganand Chittiloge, MDR; Thomas E. McCurdy, PhD; Chris Wornat, BS; Jeffrey A. Kalman, MD, MMSc

Editor's Note
Supplemental content

IMPORTANCE Dabigatran and rivaroxaban are non-vitamin K oral anticoagulants approved for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF). There are no randomized head-to-head comparisons of these drugs for stroke, bleeding, or mortality outcomes.

OBJECTIVE To compare risks of thromboembolic stroke, intracranial hemorrhage (ICH), major extracranial bleeding including major gastrointestinal bleeding, and mortality in patients with nonvalvular AF who initiated dabigatran or rivaroxaban treatment for stroke prevention.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Retrospective new-user cohort study of 118 891 patients with nonvalvular AF who were 65 years or older, enrolled in fee-for-service Medicare, and who initiated treatment with dabigatran or rivaroxaban from November 4, 2011, through June 30, 2014. Differences in baseline characteristics were adjusted using stabilized inverse probability of treatment weights based on propensity scores. The data analysis was performed from May 7, 2015, through June 30, 2016.

EXPOSURES Dabigatran, 150 mg, twice daily; rivaroxaban, 20 mg, once daily.

MAIN RESULTS AND MEASURES Adjusted hazard ratios (HRs) for the primary outcomes of thromboembolic stroke, ICH, major extracranial bleeding including major gastrointestinal bleeding, and mortality, with dabigatran as reference. Adjusted incidence rate differences (AIRDs) were also estimated.

RESULTS A total of 52 240 dabigatran-treated and 66 651 rivaroxaban-treated patients (47% female) contributed 16 524 and 20 199 person-years of on-treatment follow-up, respectively, during which 2537 primary outcome events occurred. Rivaroxaban use was associated with a statistically nonsignificant reduction in thromboembolic stroke (HR, 0.81; 95% CI, 0.65-1.01; $P = .07$; AIRD = 1.8 fewer cases/1000 person-years), statistically significant increases in ICH (HR, 1.65; 95% CI, 1.20-2.26; $P = .002$; AIRD = 2.3 excess cases/1000 person-years) and major extracranial bleeding (HR, 1.48; 95% CI, 1.32-1.67; $P < .001$; AIRD = 13.0 excess cases/1000 person-years), including major gastrointestinal bleeding (HR, 1.40; 95% CI, 1.23-1.59; $P < .001$; AIRD = 9.4 excess cases/1000 person-years), and with a statistically nonsignificant increase in mortality (HR, 1.15; 95% CI, 1.00-1.32; $P = .05$; AIRD = 3.1 excess cases/1000 person-years). In patients 75 years or older or with CHADS₂ score greater than 2, rivaroxaban use was associated with significantly increased mortality compared with

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Treatment with rivaroxaban 20 mg once daily was associated with statistically significant increases in ICH and major extracranial bleeding, including major gastrointestinal bleeding, compared with dabigatran 150 mg twice daily.

Copyright 2016 American Medical Association. All rights reserved.

Unauthenticated Downloaded From: <http://jamanetwork.com/> by a Bealrigger Ingelheim Pharma User on 09/11/2016

Финансирование – **НЕЗАВИСИМОЕ**. Иницировано FDA США и проведено совместно с Medicare & Medicaid (государственные страховые компании)



Конечная точка	ОР (ривароксабан 20 мг 1 р/д vs дабигатран 150 мг 2 р/д)	
	Корр.	<i>P</i>
Внутричерепные кровотечения	1.65	0.002
Большие внечерепные кровотечения	1.48	<0.001
Большие ЖК кровотечения	1.40	<0.001
Смертность	1.15	0.051

Смертность значимо выше при приеме ривароксабана, по сравнению с дабигатраном у пациентов в возрасте 75-84 лет и у пациентов с CHADS2 > 2

- Данный результат получен на основании анализа административной базы данных и должен интерпретироваться с осторожностью, Graham D et al; JAMA Intern Med. 2016; doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954

Прадакса у пациентов с ФП в реальной клинической практике.
Анализ FDA, данные Medicare

Комментарий редакции:

“Дополнительная информация дает основания для преимущественного назначения дабигатрана по сравнению с ривароксабаном у пациентов с ФП.”

Прадакса® в профилактике ВТЭО после ортопедических операций



ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ

ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЙ



Дабигатрана этексилат.

- Молекула разработана в 1993 году, препарат зарегистрирован в России в 2008 г.
- 2 профилактических дозы для профилактики ВТЭО в нашей специальности (учет функции почек)
- 2 профилактических дозы в кардиологии и неврологии (выбор по риску кровотечений)
- хорошая безопасность препарата
- удобство в применении
- Единственный антикоагулянт с действующим антидотом (с успехом применяется в нескольких странах, в России в настоящее время проходит регистрацию)

- Спасибо за внимание!