



**Первый Московский Медицинский
Университет им. И.М. Сеченова**

**Кафедра анестезиологии и
реаниматологии
лечебного факультета**



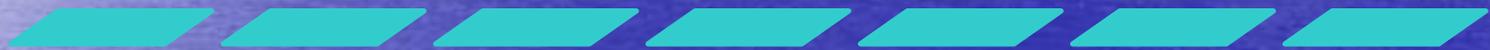
ПРОБЛЕМЫ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ

Е.Ю. Халикова
г. Ярославль
2014

ТРОМБОПРОФИЛАКТИКА

Антикоагулянтная терапия периоперационного периода

Профилактика послеоперационных
тромботических и
тромбоэмболических осложнений



Продолжение предшествующей
анти тромботической терапии



Правовые вопросы

- Приказ минздрава РФ от **09.06.2003 № 233**"об утверждении отраслевого стандарта "протокол ведения больных. профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах"(вместе с ост 91500.11.0007-2003)

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Гемостаз - это функция организма,

обеспечивающая, с одной стороны, сохранение крови в

кровеносном русле в жидком агрегатном состоянии, а с

другой стороны - остановку кровотечения и

предотвращение кровопотери при повреждении

кровеносных сосудов. Органы и ткани, участвующие в

выполнении этих функций, образуют систему гемостаза.

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА



Главные компоненты крови

эндотелий

тромбоциты

плазма

лейкоциты

эритроциты

КОМПОНЕНТЫ ГЕМОСТААЗА



Основные механизмы гемостаза

- Сосудистая реактивность
- Активация тромбоцитов
- Коагуляция
- фибринолиз

Временные характеристики

первичный
гемостаз

Стенка сосуда
Тромбоциты

20-30
сек



Противосвертывающие
Механизмы

Десятк
и
минут

Избыточное тромбирование

вторичный
гемостаз

Коагуляционный
каскад

минут
ы

Остановка
кровотечения

Фибринолиз

Часы

Устраняет тромбы, выпол
нившие свою функцию

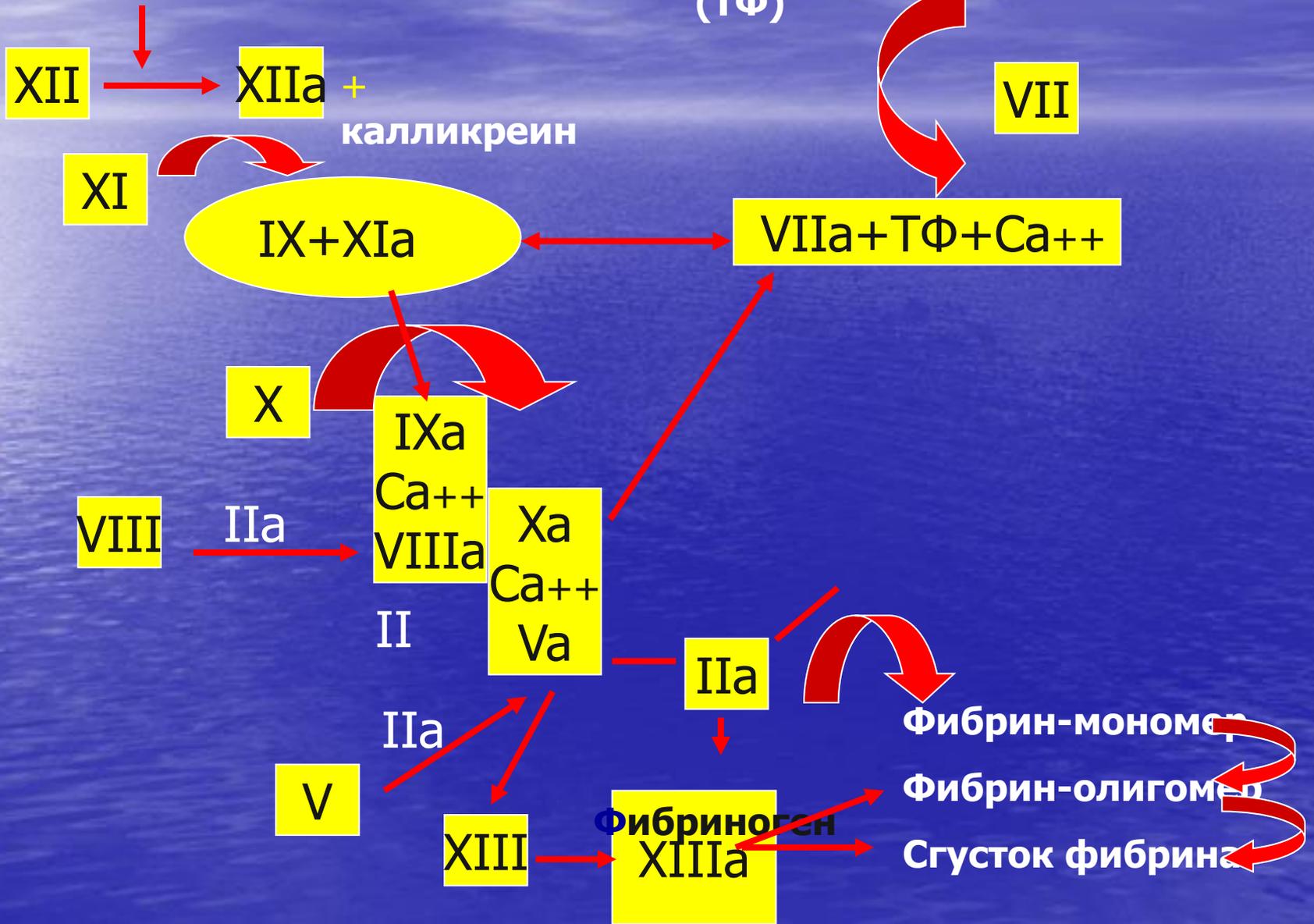
Система свертывания –
каскад последовательных
реакций, в результате
которых происходит
активация компонентов этой
системы, именуемых
факторами свертывания

Внутренний механизм

Контактная активация
(коллаген)

Внешний механизм

Активация тканевым фактором
(ТФ)



ПРОЦЕСС СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ В УПРОЩЕННОМ ВИДЕ МОЖНО ПРЕДСТАВИТЬ

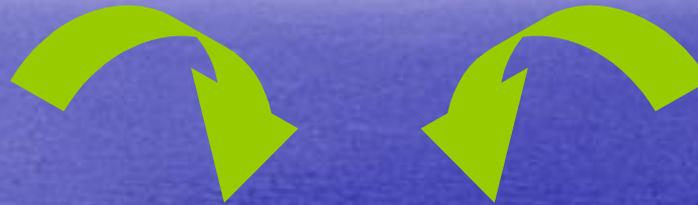
КАК:

1. ФОРМИРОВАНИЕ АКТИВНОЙ ПРОТРОМБИНАЗЫ

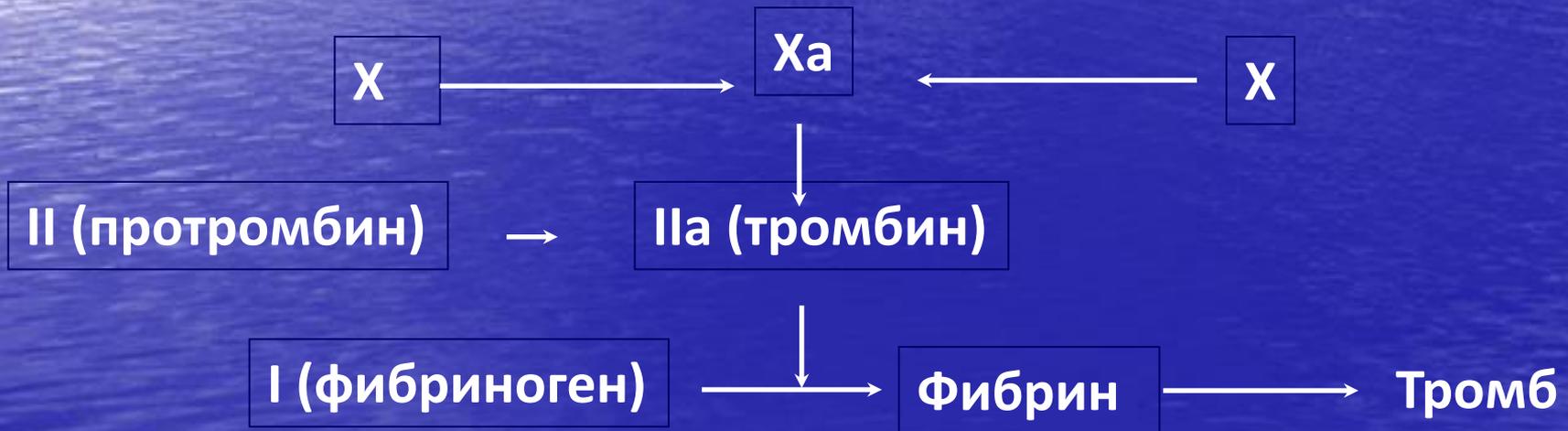
2. ОБРАЗОВАНИЕ ТРОМБИНОВОЙ АКТИВНОСТИ;

3. ПРЕВРАЩЕНИЕ ФИБРИНОГЕНА В ФИБРИН.

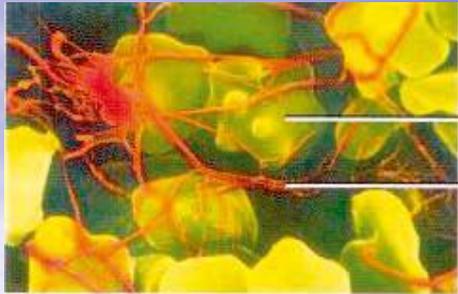
Внутренний
путь



Повреждение
ткани



СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА: формирование сгустка

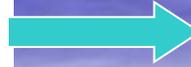


Platelet

Fibrin threads

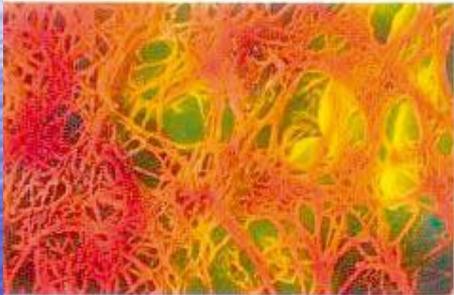
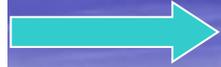
SEM 900x

(a) Early stage



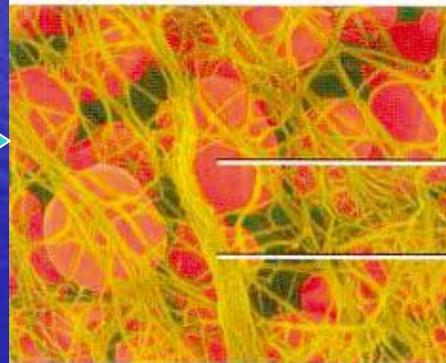
SEM 900x

(b) Intermediate stage



SEM 900x

(c) Late stage



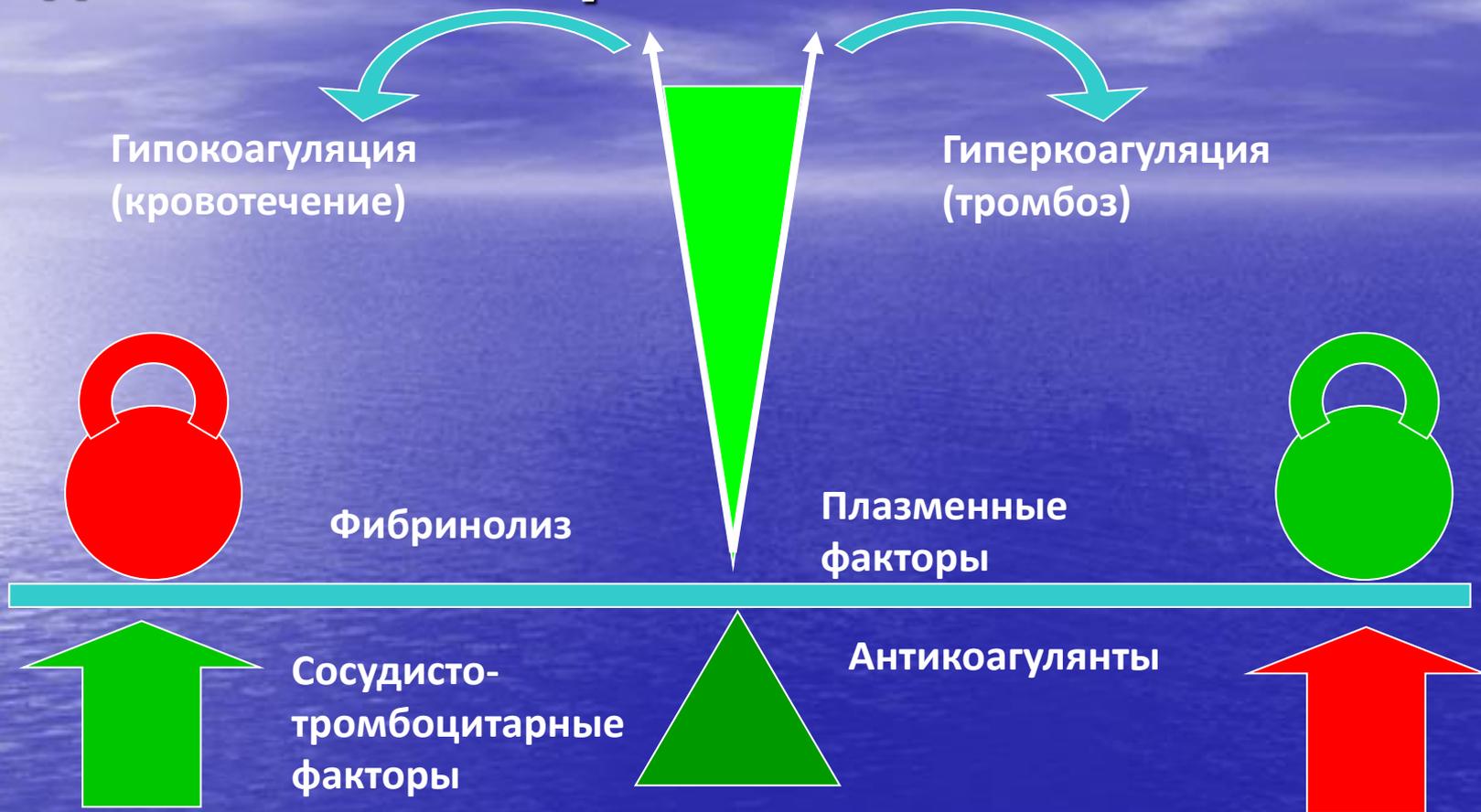
Red blood cell

Fibrin threads

SEM 1600x

(d) Red blood cells trapped
in fibrin threads

СИСТЕМА ГЕМОСТААЗА: динамическое равновесие



Средства коррекции гемостаза

Средства лечения и профилактики кровотечений

Средства лечения и профилактики тромбозов

СЗП

Тромбоцитные концентраты

Криопреципитат

Концентрат фибриногена

Ингибиторы фибринолиза

Препараты факторов

свертывания

Концентрат протромбинового

комплекса

Рекомбинатный

активированный VII фактор

свертывания

Десмопрессин

Антикоагулянты

- антагонисты витамина К

- гепарины

- прямые ингибиторы II и X

факторов свертывания

Антиагреганты

Фибринолитические препараты

Антитромботические препараты

Антиагреганты	Антикоагулянты		Фибринолитики	
<p>Ацетилсал-я к-та Клопидогрель Тиклопидин Дипиридамол (курантил, персантин) Натрия цитрат <i>глюкокортикоиды</i> <i>НПВС</i> <i>никотиновая к-та</i> <i>теофиллин</i> <i>папаверин</i> <i>ксантинола-никотинат</i> <i>адреноблокаторы</i> <i>нитроглицерин</i> Реополиглюкин</p>	<p>Прямые</p> <p>Нефракционированн. гепарин (НФГ) Низкомолекулярный гепарин (НМГ) Бемипарин (цибор), Фраксипарин (надропарин), Клексан (эноксапарин) дальтепарин, кливарин (ревипарин)</p> <p>Фондапаринукс (Арикстра) (X)</p> <p>Per os (прямые ингибиторы) Дабигатран (II) Ривароксабан (X) (Ксарелто)</p>	<p>Непрямые</p> <p>Варфарин <i>Фенилин</i></p>	<p>Прямые</p> <p>Фибринолиз ин (плазмин)</p>	<p>Непрямые</p> <p>Активаторы плазминогена</p>

Средства периоперационной анти тромботической профилактики

Группа препаратов	Ранняя профилактика	Пролонгированная профилактика
НФГ	+	-
НМГ	+	+
ПС (фондапаринукс)	+	+
АВК	-	+
Прямые ингибиторы	-	+

Внутренний механизм

Контактная активация
(коллаген)

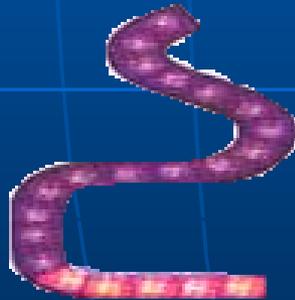
Внешний механизм

Активация тканевым фактором
(ТФ)



ГЕПАРИН в 1000 раз усиливает действие АТ III, присоединяясь к нему и образуя комплекс ГЕПАРИН - АТ III.

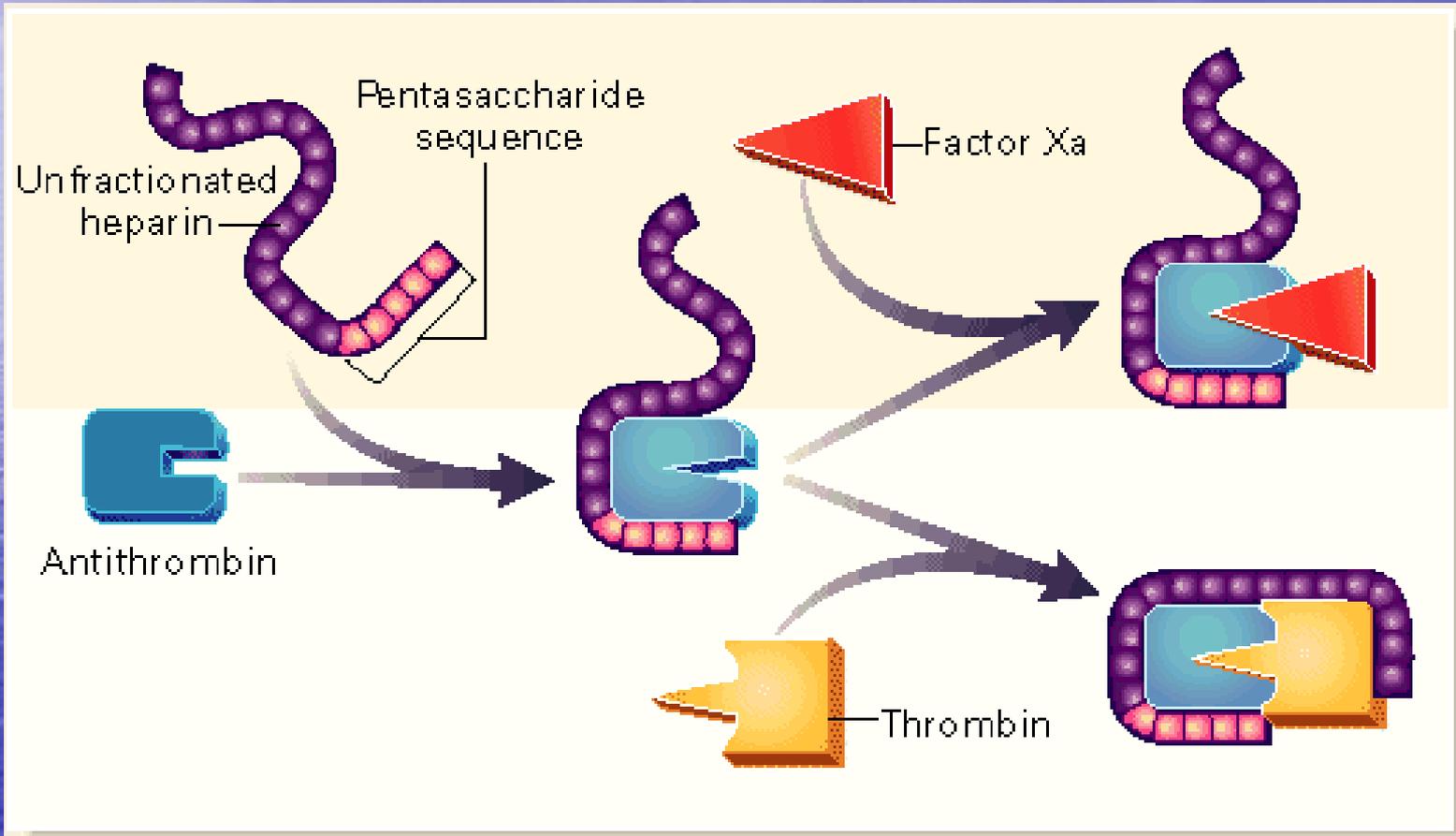
Гепарин



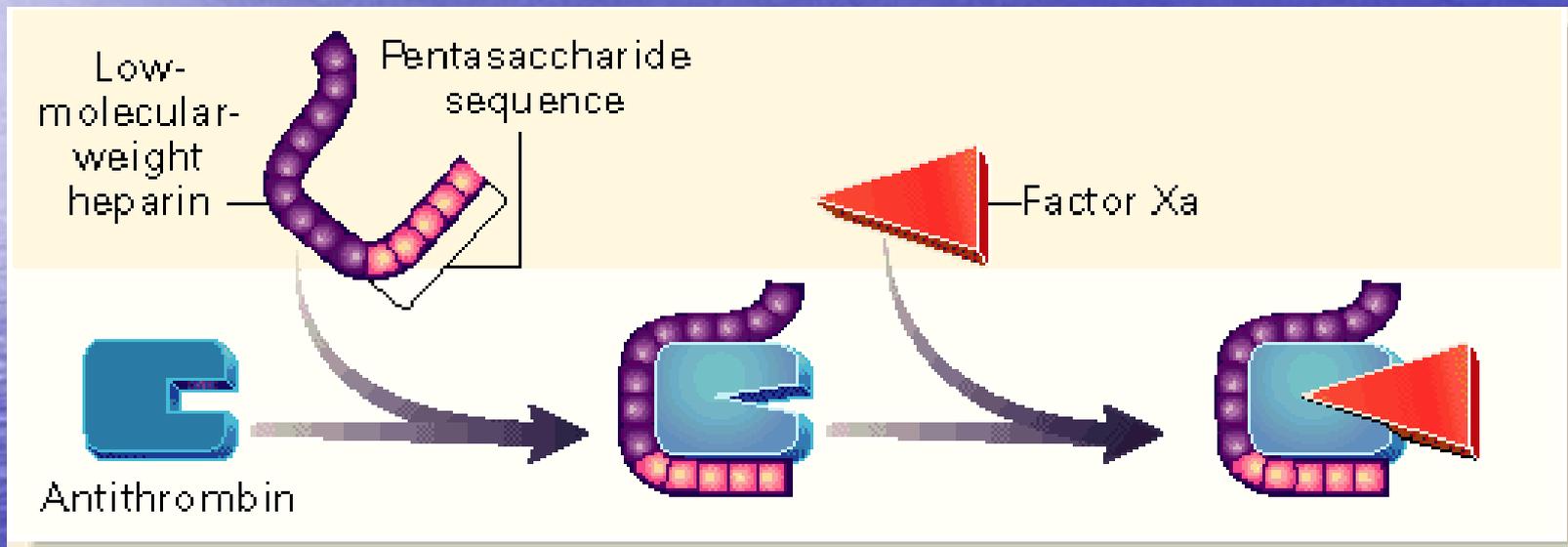
Антитромбин –III



Инактивация тромбина
достигается за счет
одновременного присоединения к
нему и **ГЕПАРИНА** и **АТ III** (в
комплексе) и формирования уже
тройного комплекса.



Особенности ингибирования НМГ фактора X



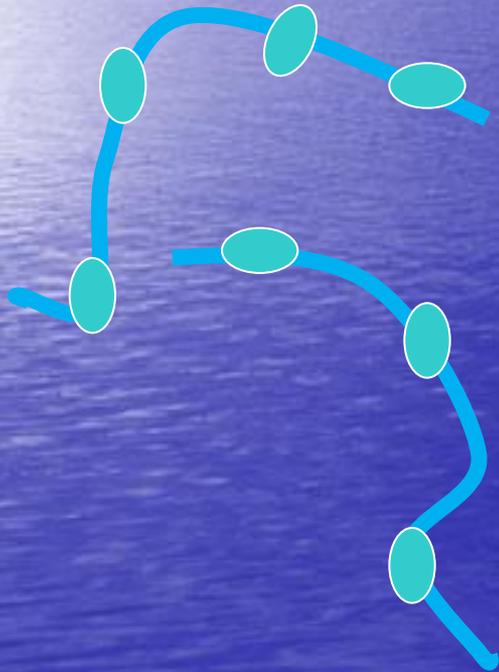
Преимущества НМГ по сравнению с гепарином

- Блокада одной молекулы фактора Ха препятствует образованию нескольких десятков молекул тромбина
- На этом основана большая антитромботическая активность ингибиторов фактора Ха по сравнению с препаратами антитромбинового действия

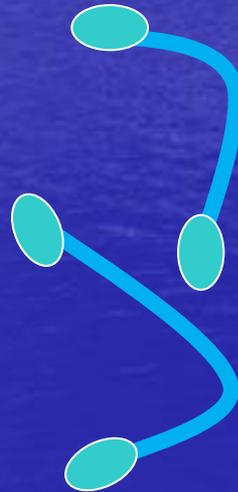
Соотношение анти-Ха : анти-Па активности для НФГ около 1 : 1, а для стандартных НМГ оно обычно располагается в интервале между 2 : 1–5 : 1.

- **Фондапаринукс (арикстра)** – пентасахарид, полученный синтетическим путем. Избирательно связывается с антитромбином III, катализируя инактивацию им Ха фактора системы гемостаза. В отличие от препаратов гепарина, не инактивирует IIa и другие факторы свертывающей системы. Не изменяет результатов таких коагуляционных тестов, как АЧТВ, АСТ и МНО. Не влияет на фибринолитическую активность и время кровотечения.

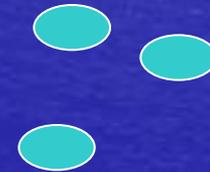
Схема строения гепаринов



НФГ



НМГ



Пентасахариды

ТРОМБОЭМБОЛИИ

Правовые вопросы

- Приказ минздрава РФ от **09.06.2003 № 233**"об утверждении отраслевого стандарта "протокол ведения больных. профилактика тромбоэмболии легочной артерии при хирургических и иных инвазивных вмешательствах"(вместе с ост 91500.11.0007-2003)

Правовые вопросы (приказ №233

- ГЕПАРИН НАТРИЯ - назначают в суточной дозе 15000 МЕ, при массе тела ниже 50 кг суточную дозу гепарина снижают до 10000 МЕ. Гепарин вводят под кожу живота, интервал между инъекциями 8 часов.

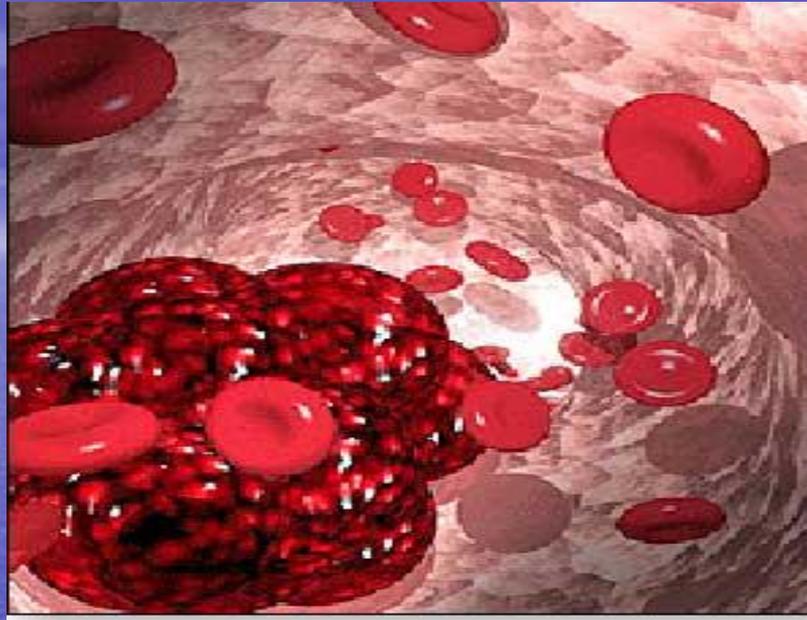
Правовые вопросы (приказ №233)

- **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ.**

Расчет дозы: от 4000 до 6000 ЕД анти-Ха в сутки. Первую инъекцию выполняют за 12 часов до операции. Инъекции делают под кожу живота 1 или 2 раза в сутки (достоверных различий в режимах введения нет).

В экстренной хирургии возможно начало гепаринопрофилактики после хирургической операции, но не позже 12 часов после ее окончания.

Для развития ТЭО



ТФ

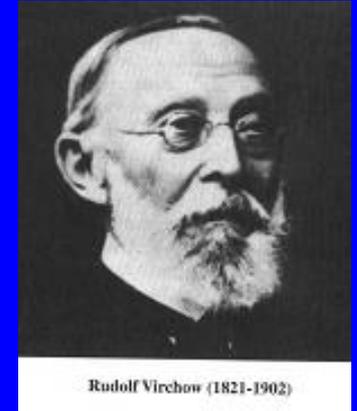


Тяжелые заболевания
Критические состояния
Системный воспалительный
ответ
Травма
Оперативное вмешательство

**Активированный
эндотелий, утративший
свойства атромбогенности**

**Предупреждение
активации эндотелия**

ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПЛАГАЮЩИЕ К РАЗВИТИЮ ТРОМБОЗОВ (ТРИАДА ВИРХОВА)



Гемостаз в периоперационном периоде: патогенез нарушений



Причины осложнений

тромботических

Вена

Аномальное строение сосудистого русла

Сдавление вены

Возрастание сопротивления оттоку: роды, беременность

Местная гиперкоагуляция: воспаление, операция на органах малого таза, стаз

Наличие венозных катетеров, неграмотное применение эластической компрессии

Артерия

Искусственные клапаны сердца

Нарушения сердечного ритма: фибрилляция предсердий

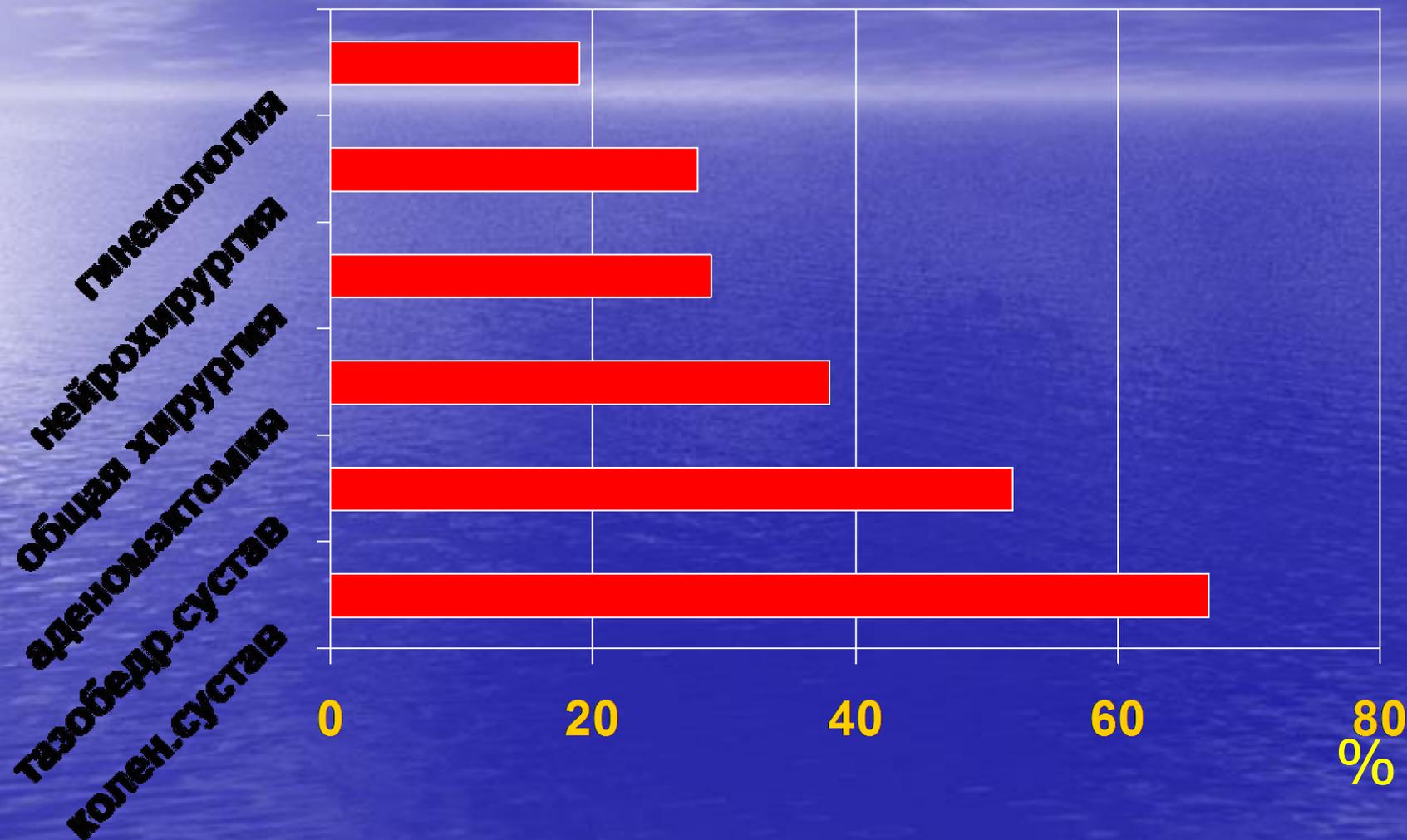
ТЭЛА является основной
причиной внезапной смерти
пациентов хирургического
профиля,
а также одной из основных
причин судебных исков в
медицинской практике

Только в США ежегодно регистрируется 600.000 ТЭЛА, приводящих к гибели 60.000 пациентов



*(Hirsh J., Hoak J.// Circulation.-1996.-V.96 (12).-
P.2212-45)*

Частота тромбоэмболических осложнений без профилактики



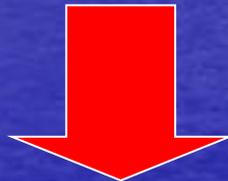
(Wheeler H., Anderson F. Am.J.Surg,1991)

Средняя частота
тромбоэмболических
осложнений в ОРИТ
составляет 29-33%

*(Cade J. // Crit. Care Med. – 1982.- V.10.-
P.448-450,
Hirsh D. // JAMA – 1995.- V.274.- P.335-337).*

Скрытая ТЭЛА у пациентов с проксимальным ТГВ

**Перфузионная сцинтиграфия
у 622 пациентов**



Патология выявлена у 82% пациентов

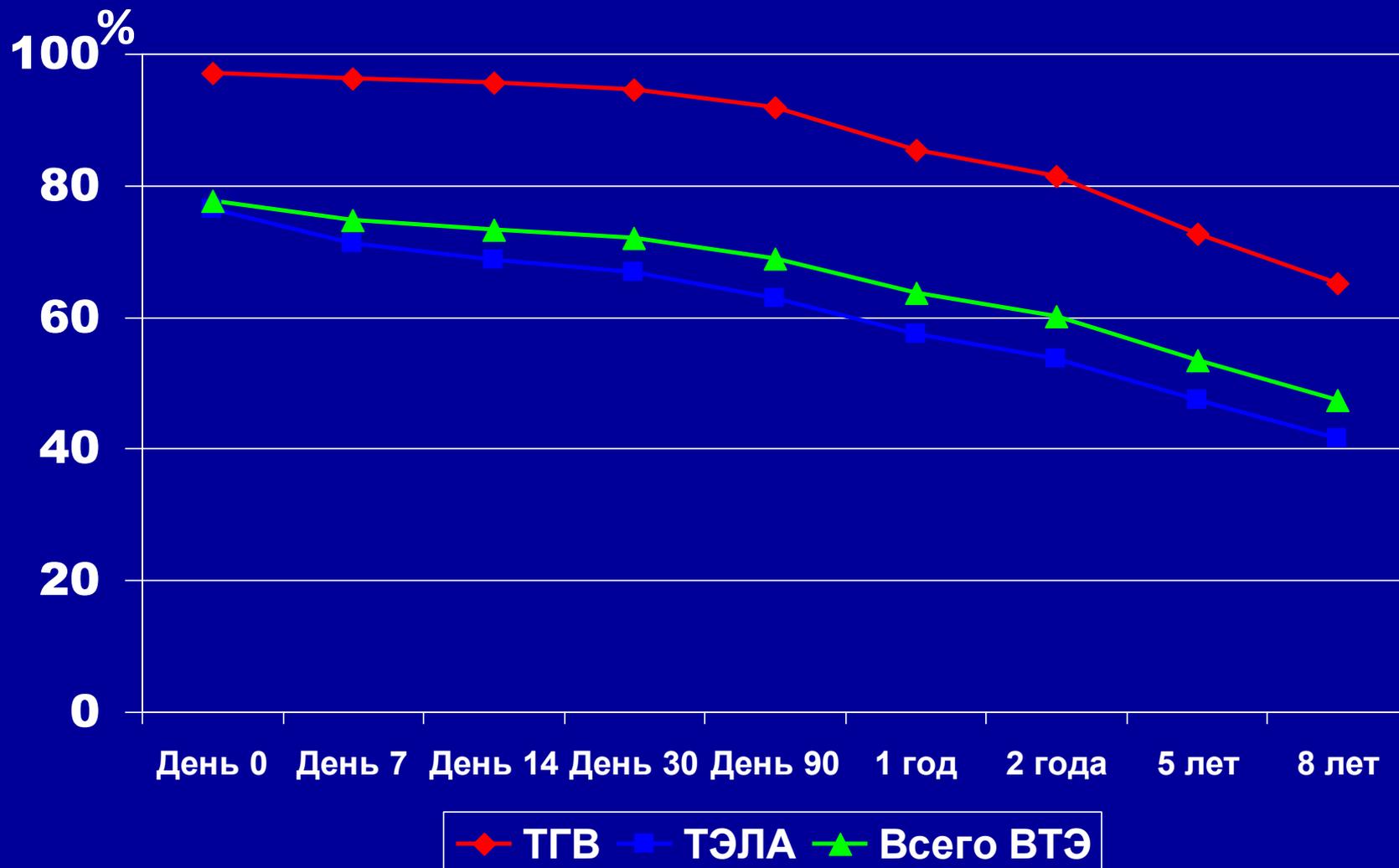
*Meignan et al, Arch Intern Med.
2000;60:159-64*

**Летальность при ТЭЛА,
развившейся на фоне
ТГВ, составляет 10%**

*(Moser K. // Am. Rev. Respir. Dis. – 1990.- V.141.-
P.235-249).*

Смертность от ВТБ

Выживаемость после первого эпизода ВТЭ (%)

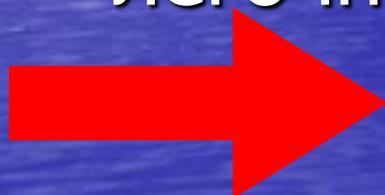


Клинические факторы риска ТГВ и ТЭЛА

Возраст > 40 лет	Ожирение
Длительная иммобилизация	Варикозная болезнь
Инсульт	Сердечная недостаточность
Параплегия	Наличие центральных венозных катетеров
Онкозаболевания	Воспаление толстого кишечника
Операции на органах брюшной полости, малого таза, крупных суставах	Нефротический синдром
Травмы, особенно таза, крупных суставов и н.конечн.	Беременность
Врожденные и приобретенные тромбофилии	Прием эстрогенов
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	ОИМ в анамнезе

Ранняя диагностика ТГВ и ТЭЛА

- Оценка факторов риска
- УЗДГ вен нижних конечностей
- Оценка уровня фибрина D-димера
- Легочная сцинтиграфия
- По показаниям венография и легочная ангиография



Выбор тактики лечения

Bounameaux and Perrier, Thromb Haemost 1999;82:1360-1
Wells et al, Ann Intern Med 1998;129:997-1005
de Groot et al, Thromb Haemost 1999;82:1588-93

Профилактика тромботических осложнений у критических больных

Провоцирующие факторы: длительная иммобилизация, влияние патологического процесса и лечебных воздействий



Активизация пациента, компрессия вен нижних конечностей

Степень управляемости терапией



Длительность эффекта препарата

Наличие антидота

Нефракционированный гепарин

4-6 час

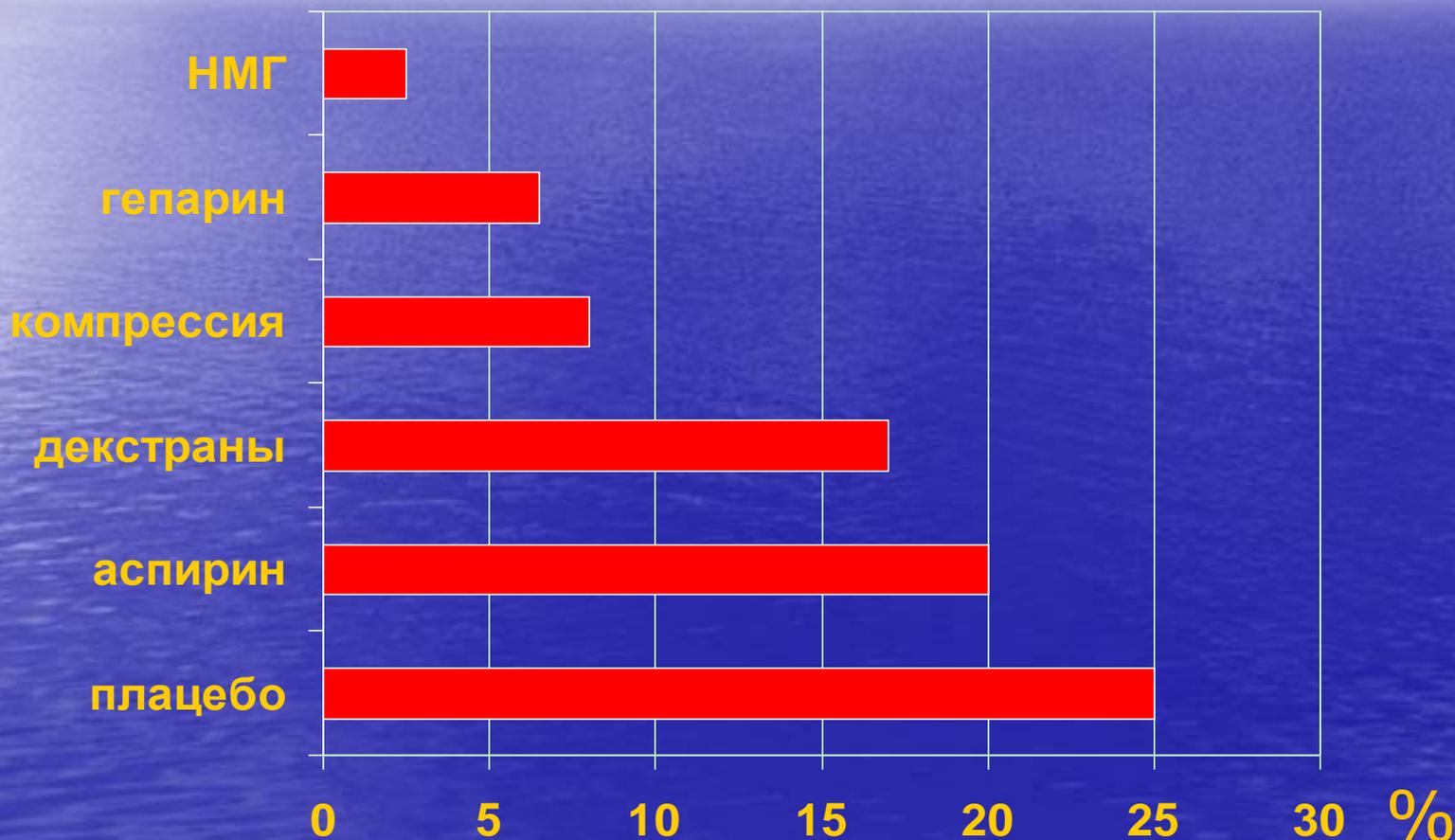
Антидот: протамина сульфат

НМГ

12 часов

Антидот: протамина сульфат

Эффективность различных методов тромбопрофилактики



Частота
тромбозов

(Claggett et al., Chest, 1992)

Дозы надропарина кальция (профилактика)

Масса тела пациента, кг	Доза Фраксипарина, которую вводят за 12 ч до и после операции и до 3-го дня после операции		Доза Фраксипарина, которую вводят 1 раз в сутки, начиная с 4-го дня после операции	
	Объем введения, мл	Количество МЕ анти-Ха-активности	Объем введения, мл	Количество МЕ анти-Ха-активности
<50	0,2	1900	0,3	2850
50–69	0,3	2850	0,4	3800
≥70	0,4	3850	0,6	5700

Дозы надропарина кальция (терапия)

Масса тела пациента, кг	2 раза в сутки при обычной продолжительности лечения в течение 10 сут	
	Объем введения, мл	Количество МЕ анти-Ха-активности
<50	0,4	3800
50–59	0,5	4750
60–69	0,6	5700
70–79	0,7	6650
80–89	0,8	7600
≥90	0,9	8550

Соотношение анти-Ха / анти IIa эффекта

ГЕПАРИН = 1:1-2

НАДРОПАРИН = 3,8:1

ЭНОКСАПАРИН = 3,9:1

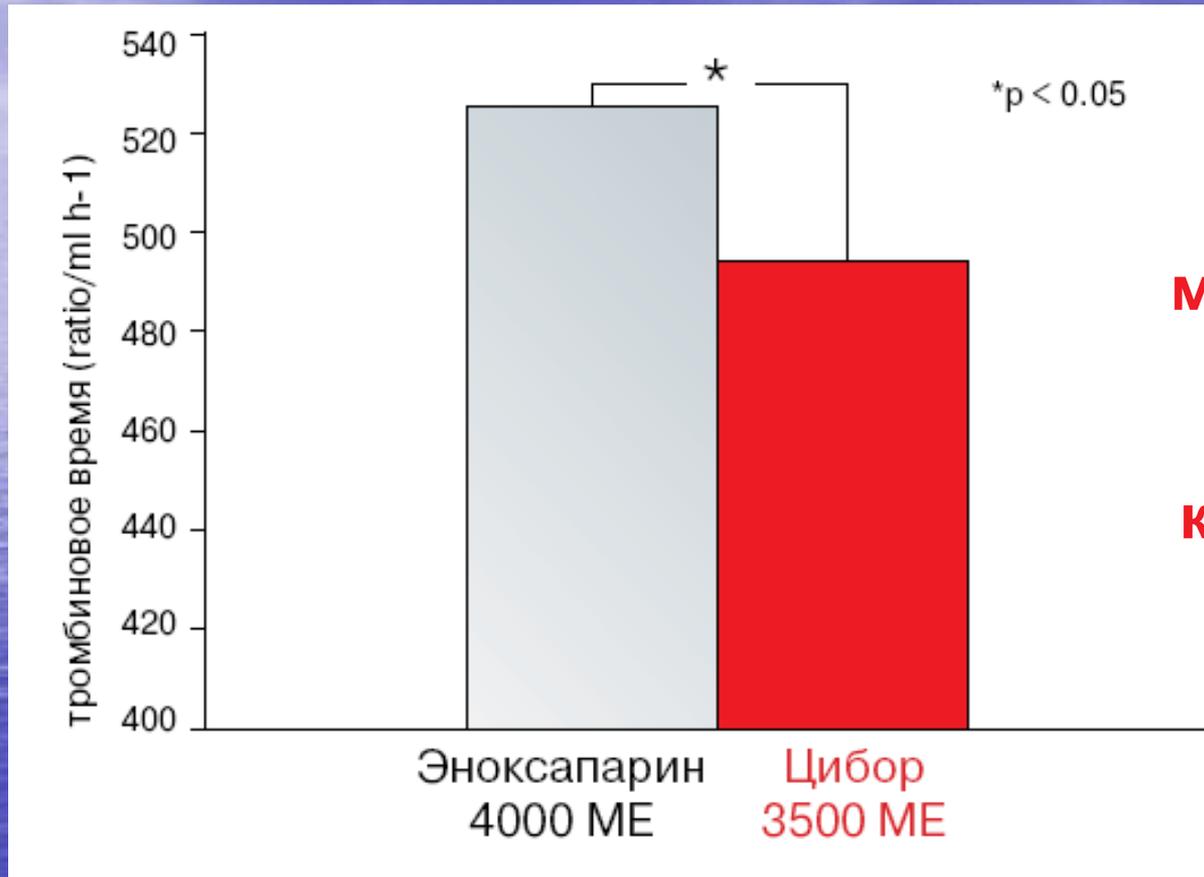
ДАЛЬТЕПАРИН = 2,0:1

БИМЕПАРИН = 8,0:1

Сравнительная характеристика НМГ

НМГ	Средняя ММ (дальтон)	Соотношение анти- Ха:анти-IIa	Время полужизн и (часы)
Бемипарин	3600	8,0-1,0	5,2-5,4
Дальтепарин	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

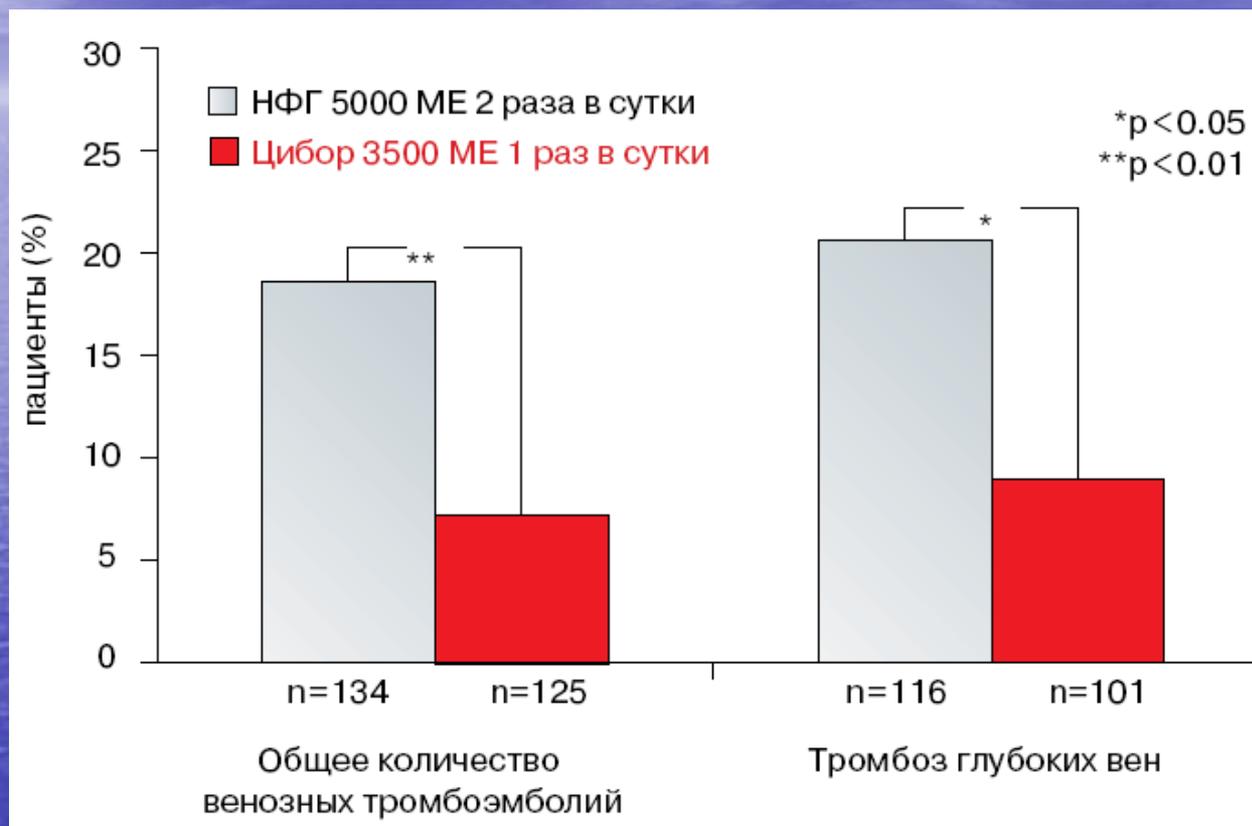
ЦИБОР минимально влияет на тромбиновое время



**минимальный
риск
кровотечений**

Borrell M. et al.; Thromb Haemost. 2001; 86(Suppl.): CD3578 (abstr.)

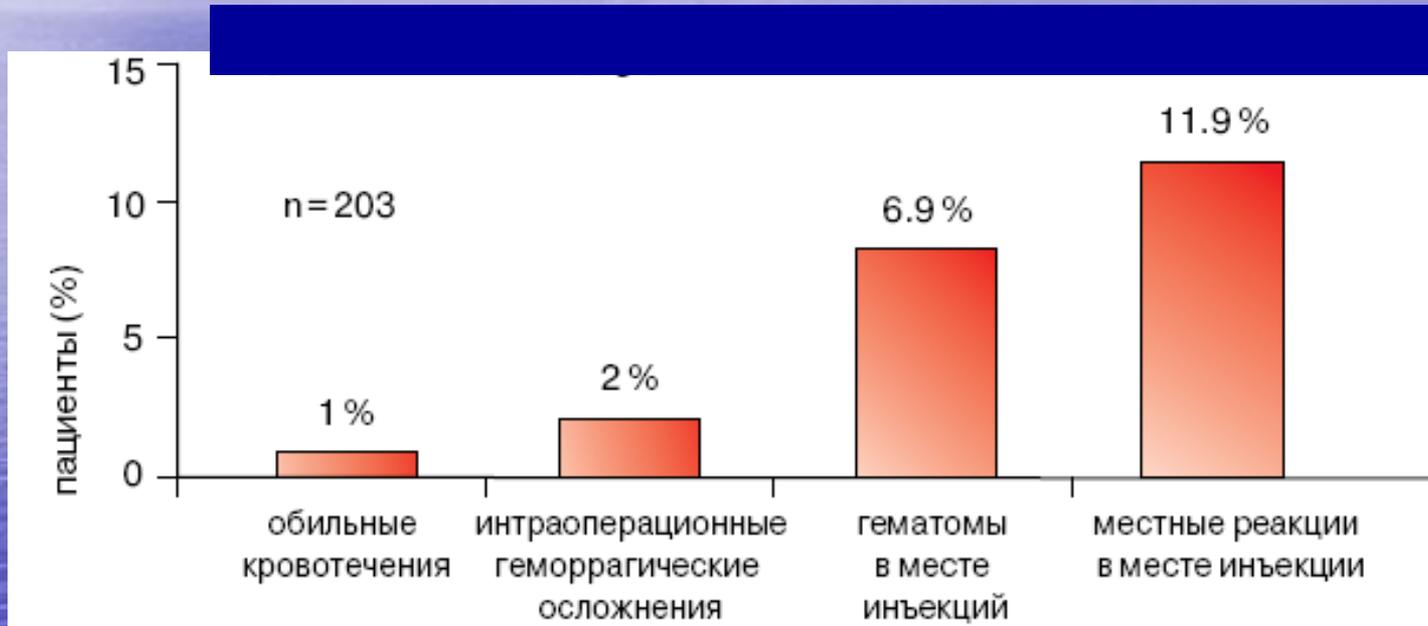
ЦИБОР. Высокая эффективность



Тромбоэмболические осложнения после артропластики тазобедренного сустава

ЦИБОР. Высокая безопасность при до- и послеоперационном начале тромбопрофилактики

Цибор высокобезопасен при тромбопрофилактике у пациентов при общехирургических вмешательствах



Исследование эффективности и безопасности тромбопрофилактики Цибором у пациентов умеренного риска (доза 2500 МЕ) и высокого риска (доза 3500 МЕ) при абдоминальных операциях

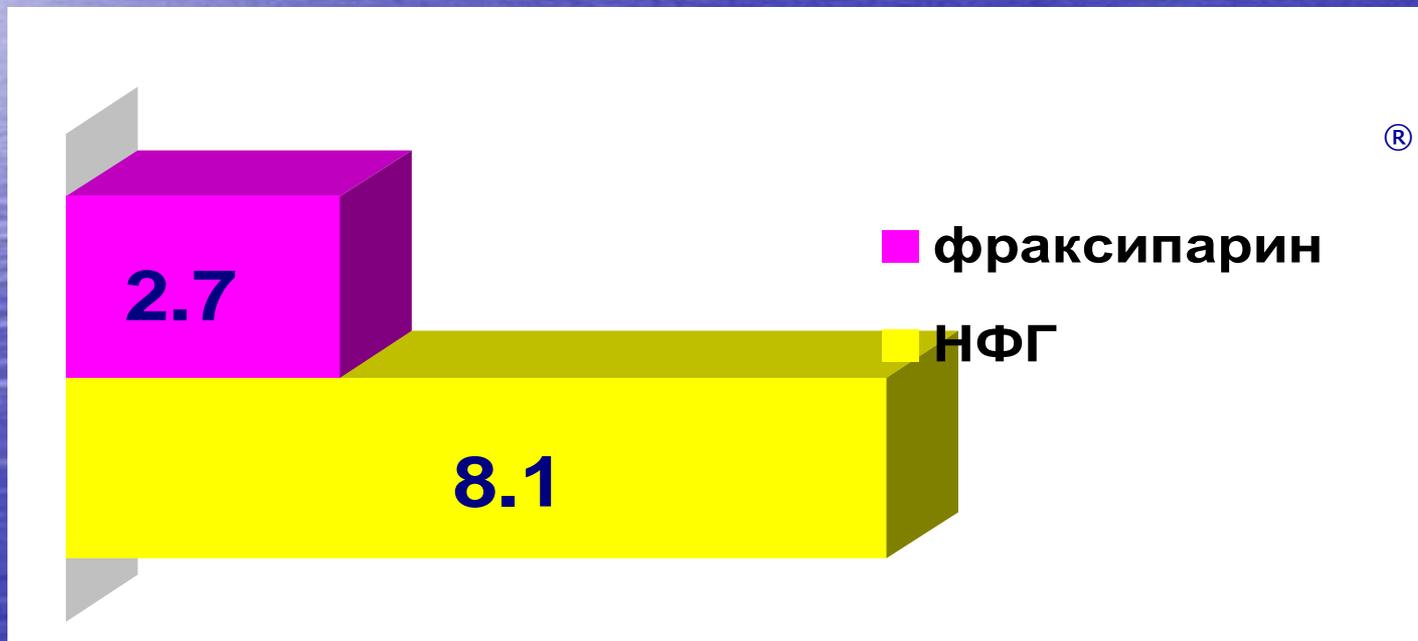
Фармако-экономические аспекты применения НМГ

**В США в 2000 году
дополнительные
расходы, связанные с
лечением ТГВ,
достигли 389 млн \$**

*(White T., Am J Manag Care 2001 Nov;7(17
Suppl):S545-50)*

Сокращение сроков пребывания в клинике

Длительность пребывания в клинике сокращается на 67%



*Koopman et al, N Engl J Med
1996;334:682-7*

Фармако-экономические аспекты применения НМГ

Перевод системы здравоохранения Италии с НФГ на НМГ характеризовался экономическим эффектом 167 \$ на одного пациента ортопедии и 28 \$ в общей хирургии

(Lloyd A, Pharmacoeconomics 1997 Oct;12(4):475-85)

Стандартная схема назначения НМГ

- За 2-12 часов до операции п\к 0,3 мл, при массе свыше 90 – 0,6 мл
- Повторная доза - через 12 часов после операции, затем один раз в сутки в течение 7-10 дней
- В ургентной хирургии НМГ вводят через 10-12 часов после операции

Новые антикоагулянты

Per os

Дабигатран - ингибитор тромбина FIIa.

110 мг через 4 часа после операции, 220 мг в последующие дни.

Почечная недостаточность дозы: 75 и 150 мг.

T_{1/2} 12-17 ч

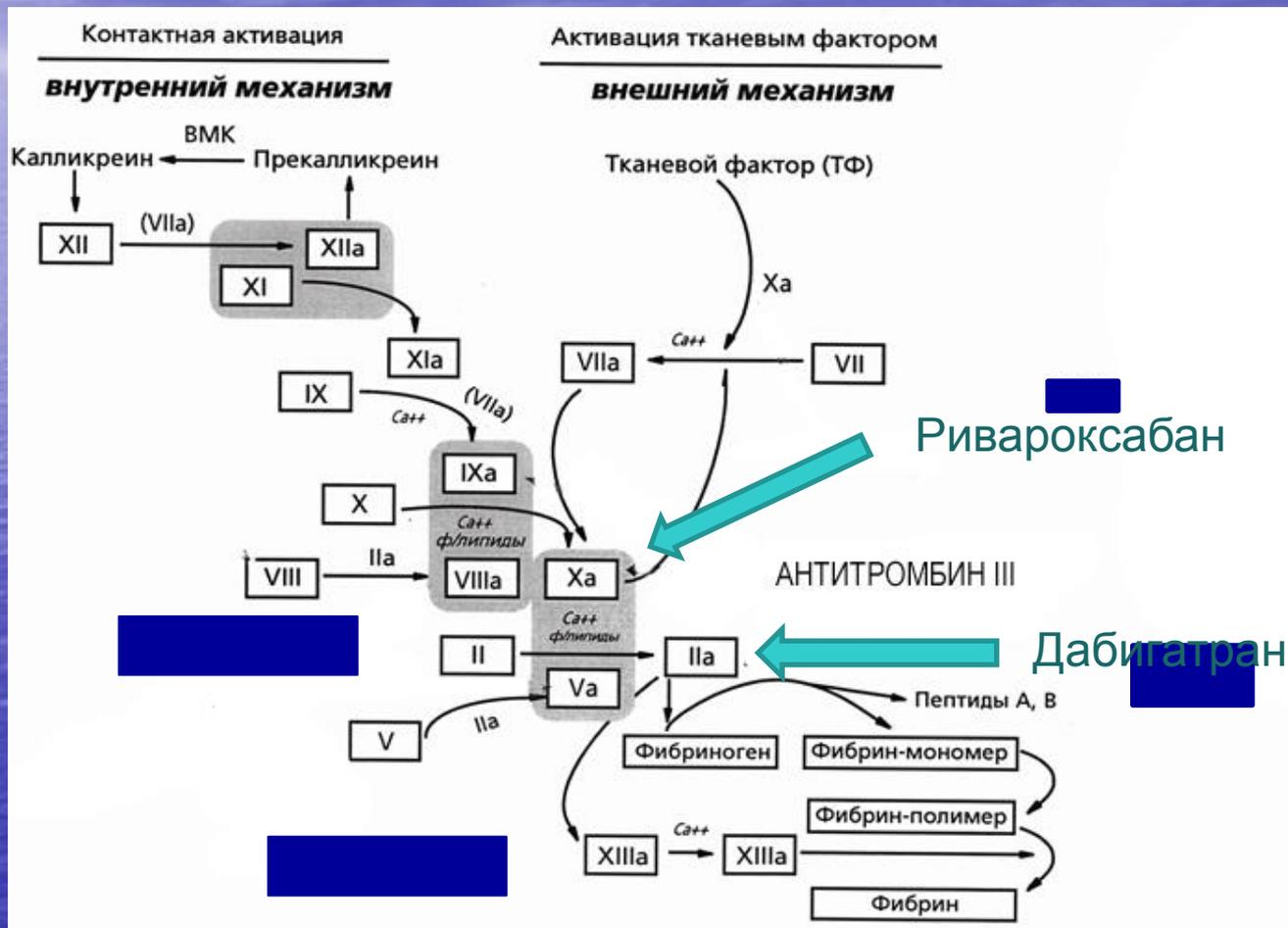
Ривароксабан (Ксарелто) - ингибитор FXa

10 мг через 6-8 ч после операции.

T_{1/2} 5-9 ч

Почечная недостаточность: коррекция обсуждается

Пероральные антикоагулянты



АВК

Прямые ингибиторы

	Частота геморрагических осложнений	Смертность от геморрагических осложнений
Варфарин	10,1%	11,5%
Дабигатран	1,2%	25%

O.A. Orlet et al., 2013

Периоперационное использование прямых ингибиторов тромбина и FXa дабигатран, ривароксабан

- Минимальный «период отказа»

24 ч до операции + 24 ч после
операции

- При объемных оперативных
вмешательствах отмена за 5 суток

- *P. Sie, C.M. Samama, A. Gadier, 2011*

**ПАЦИЕНТЫ С ХРОНИЧЕСКОЙ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИЕЙ !!!**

Стратегические задачи периоперационной анти тромботической терапии

- Минимизация риска кровотечения
- Сохранение анти тромботического потенциала

Риск хирургического вмешательства при длительной антикоагулянтной или антиагрегантной терапии

Кровотечение

при продолжении терапии

Тромбоэмболические осложнения при прекращении терапии

- тромбоэмболии в 30 раз чаще, чем кровотечения,
- эмболический инсульт:
значительный неврологический дефицит в 70%,
либо Status letalis

Время спонтанного снижения активности антиагрегантов и антикоагулянтов до безопасного уровня

Нефракционированный гепарин	6 часов
Низкомолекулярные гепарины	12 часов
Гепариноиды	2 суток
Дабигатран	14-18 часов (до 5 суток?)
Ацетилсалициловая к-та	3 суток
Антагонисты АДФ рецепторов (Плавикс)	7 дней
Антагонисты IIb/IIIa рецепторов (РеоПро)	24 часа

Профилактика тромботических осложнений при плановых процедурах

~~Плавикс за 7 дней~~

~~Варфарин за 5 дней~~

~~Низкомолекулярный гепарин~~

12 часов

~~Нефракционированный гепарин~~

5 часов

Возобновление временной антикоагулянтной терапии через 5-6 часов после операции

Бемипарин в качестве «терапии моста» при гастро/колоноскопии у пациентов, принимающих АВК



Прерывание - возобновление длительной антиагрегантной терапии

отмена

Клопидогрель
7 дней

**Оперативное
вмешательство**

продолжить
прием
дезагрегантов
риск тромбоза
коронарного стента
превосходит риск
развития
кровотечения

Тиклопидин
10 дней

мост-терапия
НФГ, НМГ

при необходимости

*Ацетилсалициловая кислота
2 дня*

Мост-терапия после операции при угрозе кровотечения

Кровотечение продолжается

Антикоагулянты отменить!

Умеренный риск кровотечения	НМГ профил. доза через 12 часов после операции	НМГ терапевт. доза через 24-48 часов после операции
Высокий риск кровотечения	НМГ через 24-48 часов после операции	

Контроль клинического состояния

Временные показатели гемостаза после введения различных антитромботических средств

Антитромб. препарат	Достижение		
	Пикового эффекта	Безопасного уровня	Нормализации гемостаза
НФГ в/в	сразу	1-2 часа	2- 3 часа
НМГ	2- 4 часа	12 часов	12 и более часов
Варфарин натрий	4- 6 дней	Зависит от МНО	Зависит от МНО
Аспирин	1 час	2-3 сутки	7 дней
Тиклопидин, клопидогрель	1 час	7 сутки	10- 13 дней

Методы прерывания эффекта антиагрегантов и антикоагулянтов

Препарат	Метод	Терапия
Ацетилсалициловая к-та		Десмопрессин, концентрат тромбоцитов 1 ЕД на 5-10 кг т тела; возможно введение рекомбинантного VIIa фактора (новосевен, коагил) 90 мкг/кг
Плавикс	Плазмаферез	Десмопрессин, концентрат тромбоцитов, аprotинин, rVIIa
НФГ	Протамин сульфат	Протамин сульфата – 1мг на 100 ЕД НФГ
НМГ	Протамин сульфат ингибирует не более 50% активности	Протамин 1 мг на 100 анти-Ха НМГ; повторно - 0,5 мг/100 анти-Ха НМГ СЗП (5-8 мл/кг) КПК (Протромплекс), rVIIa
Кумарины	Витамин К	КПК, СЗП, rVIIa, Фейба
Арикстра	Плазмаферез	rVIIa
Дабигатран	Гемодиализ	rVIIa, Фейба
Ривароксабан		rVIIa, Фейба

Длительность послеоперационной тромбопрофилактики

- Протезирование крупных суставов
от 10 до 35 дней

R.J. Friedman, 2007

K.I. Kim et al., 2013

- Онкологическая ортопедия
до 90 дней

S.M. Kim et al., 2013

- Минимальные вмешательства при раке
эндометрия
до 30 дней

S. Kumar et al., 2012

Методы оценки гемостаза

- Хронометрические показатели коагулограммы
- Факторы свертывания
- Активность фибринолиза
- Количество тромбоцитов
- Противосвертывающие механизмы
- ...
- Тромбоэластография
- Тест генерации тромбина
- Динамика объемного роста сгустка
- SONOCLOT

ТЭГ – интегральный метод оценки

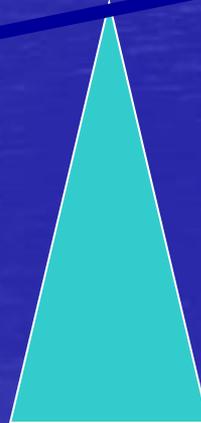


Противосвертывающие
механизмы

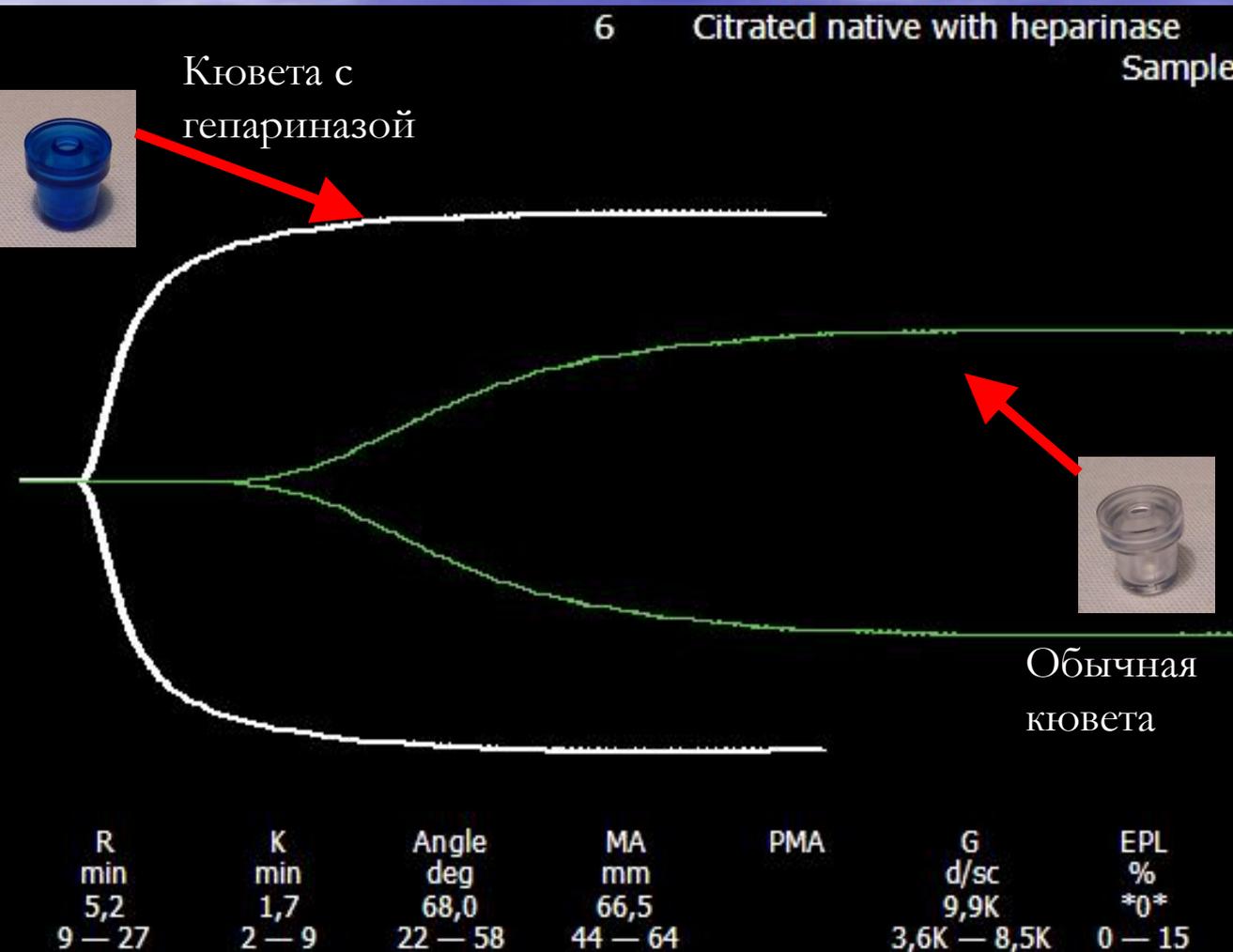
Фибринолиз

Коагуляционный каскад
Тромбоциты

Стенка сосуда



Тест с гепариназой для оценки эффективности гепаринотерапии

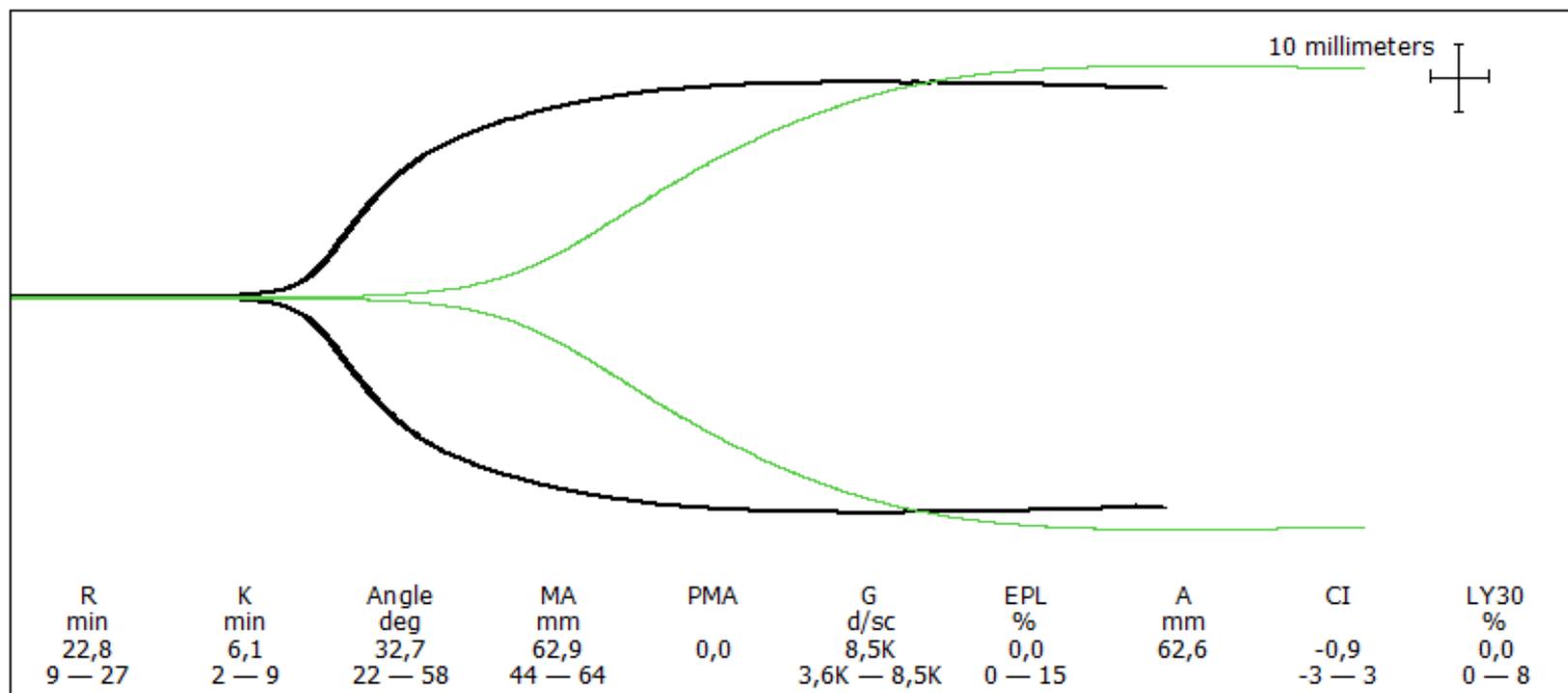


ТЭГ: эффект нефракционированного гепарина

2 Citrated native with heparinase

befor op

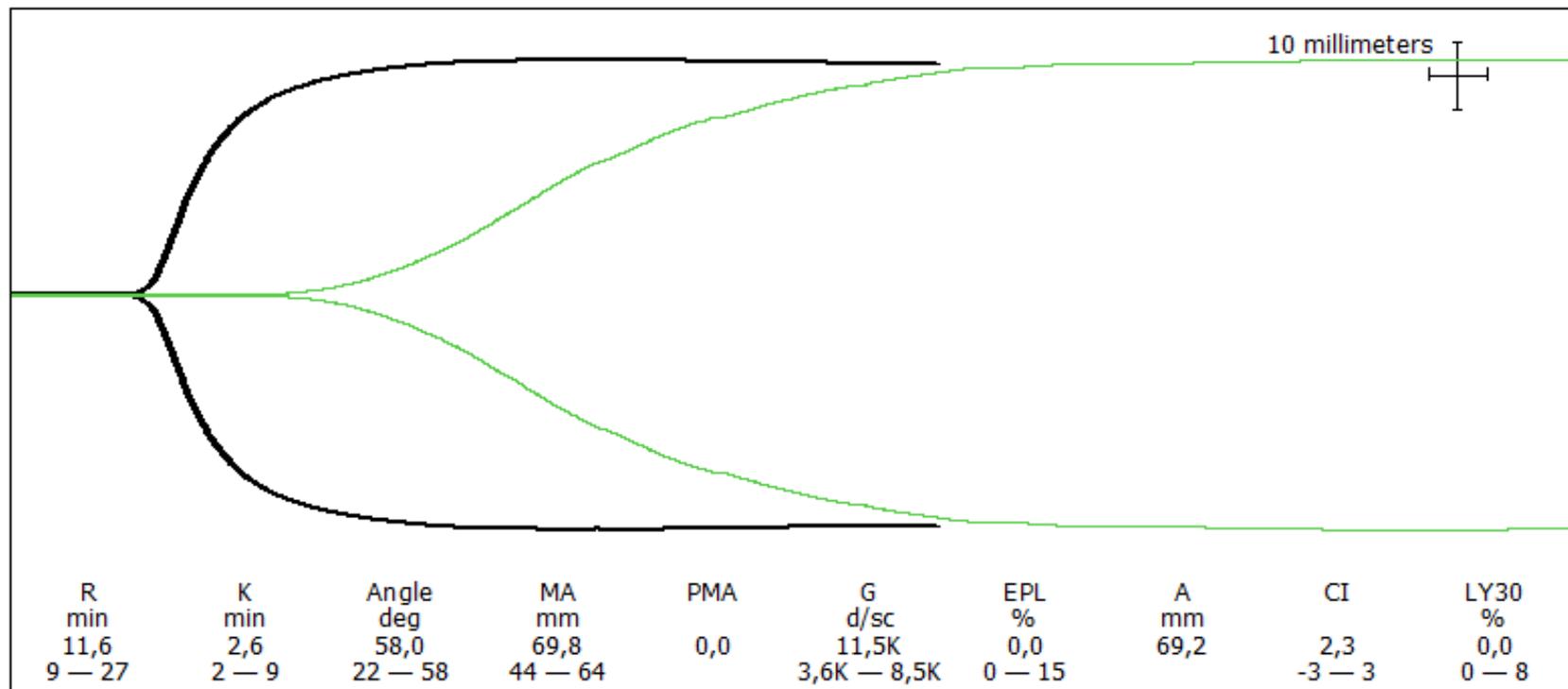
Sample: 05.05.2010 10:39AM-12:18PM



ТЭГ: эффект низкомолекулярных гепаринов (бемипарин)

1 Kusnetsova E.V. -- 00280 [eritremia, splenomegalia]
after zibor 1 day 2500ME

Citrated native with heparinase
Sample: 14.04.2011 09:04AM-10:24AM



Где искать баланс гемостаза?



- Зависит от клинической ситуации и категории больных
- Чаще: «лучше слегка течь, чем хорошо тромбироваться»

С разрешения Буланова А.Ю.

ВЫВОДЫ

- НМГ являются препаратами выбора при профилактике тромбоэмболических осложнений в хирургии
- При использовании НМГ необходимо учитывать особенности препаратов, тщательно взвешивая соотношение риска и пользы для каждого больного

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ