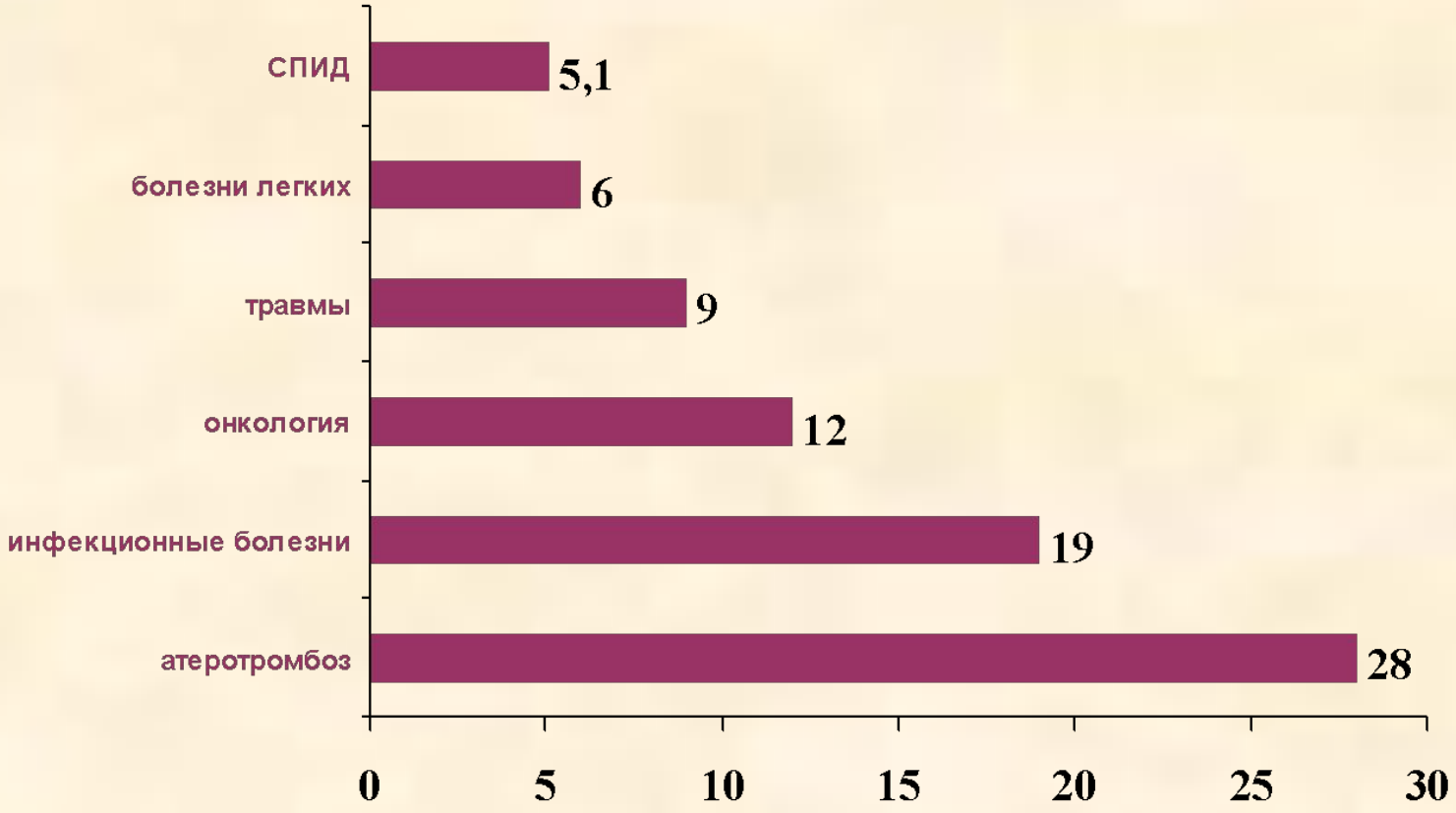
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНСЕНСУС – ЕДИНЫЙ ПОДХОД В БОРЬБЕ С АРТЕРАЛЬНЫМИ И ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ

академик Коркушко О.В.
Институт геронтологии АМН Украины

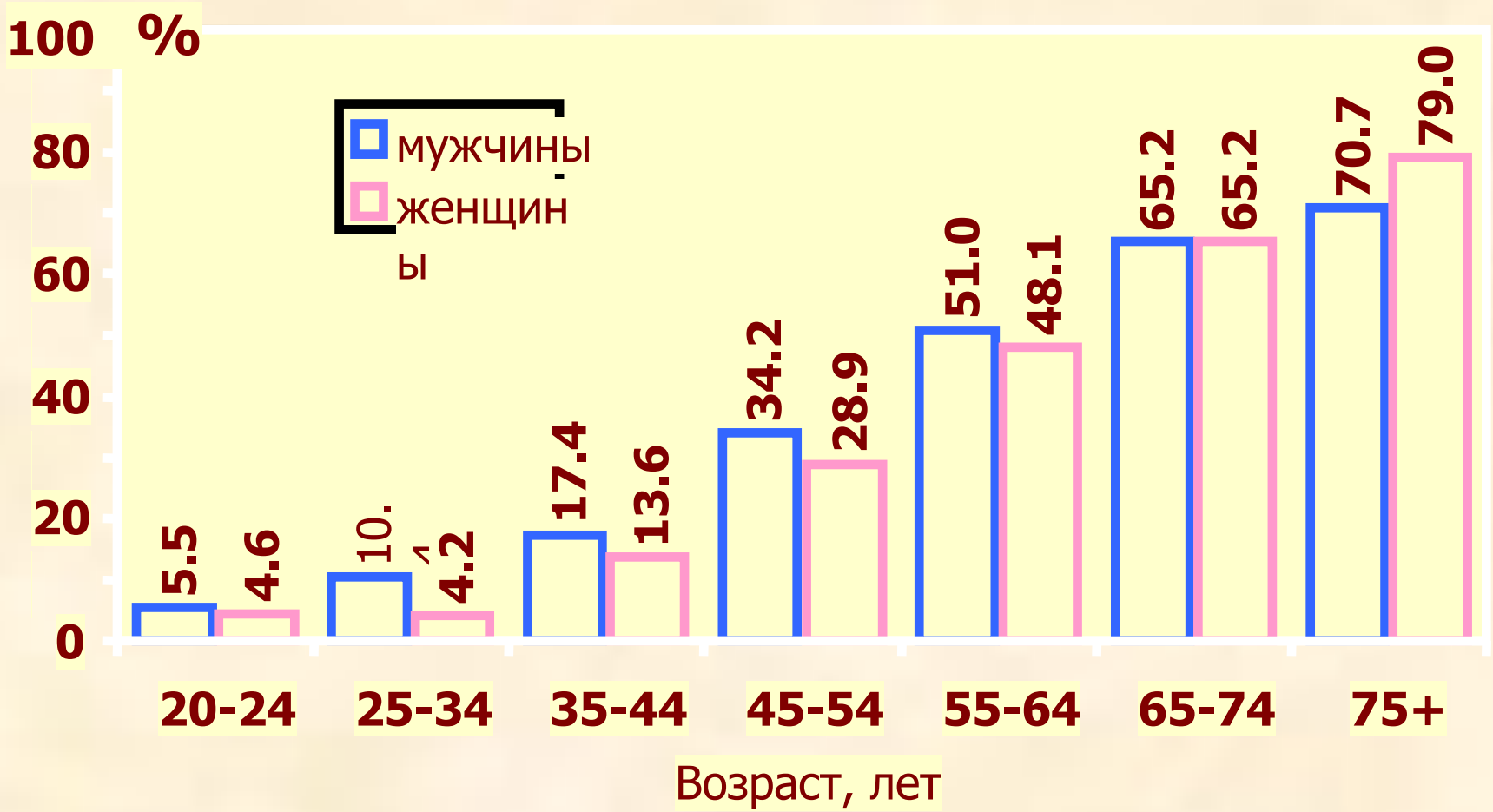
Тромботические и тромбоэмболические осложнения являются патогенетической основой патологических состояний и синдромов, характеризующихся наибольшими показателями летальности и смертности: острого инфаркта миокарда, острого инсульта, тромбоэмболии легочной артерии и др.

АТЕРОТРОМБОЗ – ВЕДУЩАЯ ПРИЧИНА СМЕРТИ В МИРЕ



1. The World Health Report, 2002, WHO Geneva, 2002.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

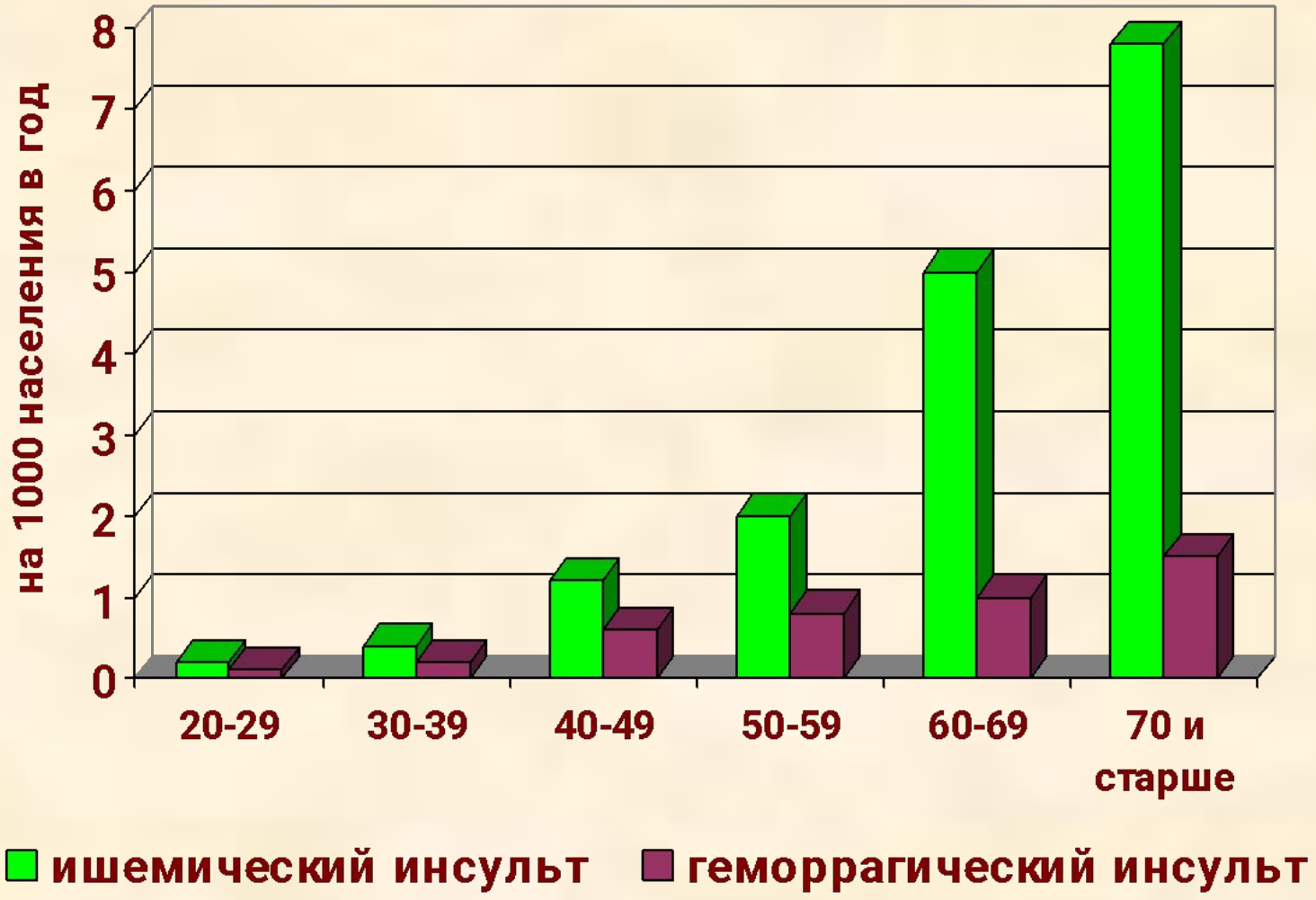


АНА 2000

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ АТЕРОТРОМБОЗА В ЕВРОПЕ

СЛУЧАИ (на 100.000 пациентов в год	35-64 года (муж\жен)	75 лет и старше (муж\жен)
ИНФАРКТ МИОКАРДА		
Страны центральной Европы	163\26	991\811
Страны Северной Европы	290\86	1.666\1.327
ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ		
Страны центральной Европы	148\51	1.486\1.264
Страны Северной Европы	101\60	1.317\1.401

ЗАБОЛЕВАНИЕМОСТЬ ИШЕМИЧЕСКИМ И ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА



ПРОГНОЗ МАНИФЕСТАЦИИ АТЕРОТРОМБОЗА В МИРЕ
(по результатам популяционного исследования
населения старше 50 лет 14 стран Америки и Европы)

	2000 год	2005 год
ПОПУЛЯЦИЯ СТАРШЕ 50 ЛЕТ	**205 МЛН**	**222.2 МЛН**
ИНФАРКТ МИОКАРДА	**9.1 МЛН**	**19.7 МЛН**
ИНСУЛЬТ	**7.1 МЛН**	**8.4 МЛН**

Экономический ущерб атеротромбоза

Инсульт

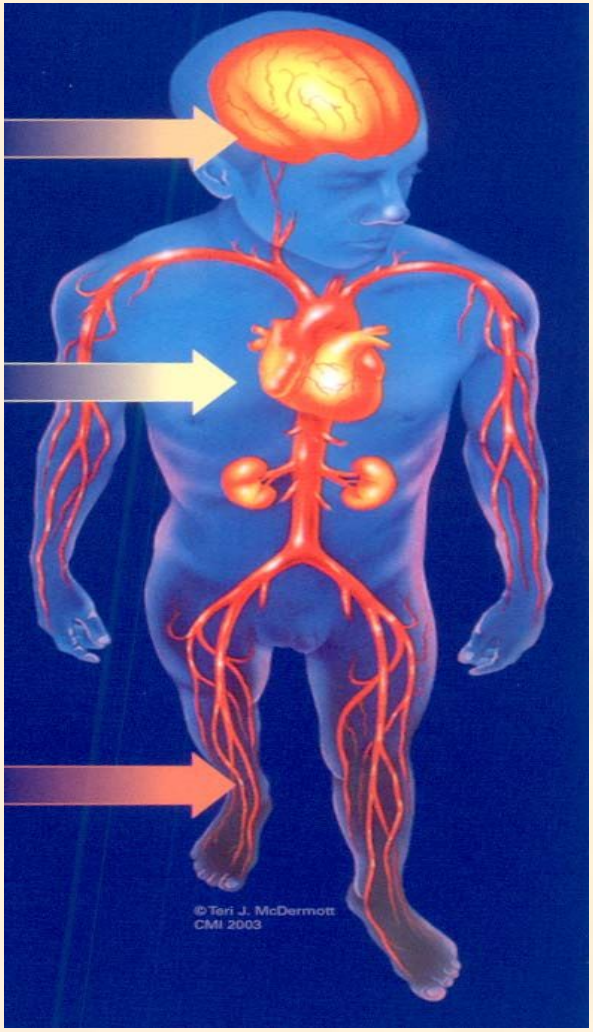
- **В ближайшие сроки (180 дней): ≈10,267-16,280 $[1]**
- **В отдаленные сроки (>5): ≈20,362-79,000 $[2]**

Инфаркт миокарда

- **В ближайшие сроки (180 дней): ≈16,845 $[1]**
- **В отдаленные сроки (>10 лет): ≈44,633 $[3]**

ЗПА

- **В первые 180 дней): ≈15,000 $[1]**



1. Sloss E et. al. Circulation 2001; supplement II; 107(17): Abstract 3746
2. Paune KA. Pharmacoeconomics 2002, 20 (12): 813-825
3. Eisenstein EL et. al. Med Care 2001; 39: 824-835

БОЛЕЗНИ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ

2000 Estimated ОБЩАЯ СТОИМОСТЬ = $118.2 миллиардов

НЕ ЗАПЛАНИРОВАННЫЕ РАСХОДЫ

- НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

ЗАПЛАНИРОВАННЫЕ РАСХОДЫ

- ГОСПИТАЛЬНАЯ ПОМОЩЬ
- ВРАЧЕБНАЯ ПОМОЩЬ
- МЕДИКАМЕНТЫ
- РЕАБИЛИТАЦИЯ

American Heart Association. *2000 Heart and Stroke Statistical Update.*

СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИНСУЛЬТА В США

ОБЩАЯ СТОИМОСТЬ = $51.3 МИЛЛИАРД

$5.6

$25.0

$15.1

ЗАПЛАНИРОВАННЫЕ РАСХОДЫ = $30.6 Billion

- ГОСПИТАЛИЗАЦИЯ
- ВРАЧЕБНАЯ ПОМОЩЬ
- МЕДИКАМЕНТЫ
- РЕАБИЛИТАЦИЯ

$2.9

$0.4

$2.3

НЕ ЗАПЛАНИРОВАННЫЕ РАСХОДЫ = $20.7 Billion

- НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
- ТЕРАПИИ РЕЦИДИВЫ, СМЕРТНОСТЬ

American Heart Association. *2000 Heart and Stroke Statistical Update*.

Риск повторных сосудистых событий

	Повышение риска сосудистых событий в популяции (%)	
События	**Инфаркт миокарда**	**Инсульт**
Инфаркт миокарда	**5–7 х увеличение риска**[1] (включая смерть)	**3–4 х увеличение риска** (включая ТИА)
Инсульт	**2–3 х увеличение риска** (включая стенокардию и внезапную смерть*)	**9 х увеличение риска**
Периферические артериальные болезни	**4 х увеличение риска** (включая только фатальный ИМ и СС смерть†)	**2–3 х увеличение риска** (включая ТИА)

**Sudden death defined as death documented within 1 hour and attributed to coronary heart disease (CHD)*
†Includes only fatal MI and other CHD death; does not include non-fatal MI

1. *Adult Treatment Panel II. Circulation 1994; 89:1333–63.* ***2.*** *Kannel WB. J Cardiovasc Risk 1994; 1: 333–9.*
3. *Wilterdink JI, Easton JD. Arch Neurol1992; 49: 857–63.* ***4.*** *Criqui MH et al. N Engl J Med 1992; 326: 381–6.*

ФАКТОРЫ РИСКА АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ

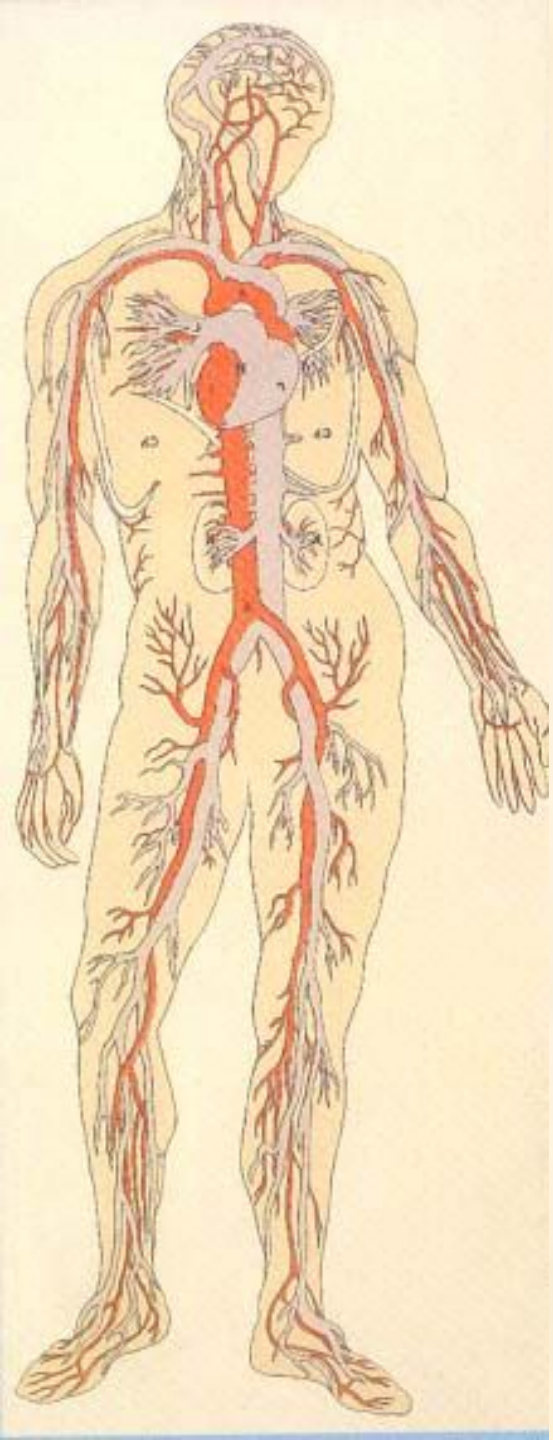
НЕ МОДИФИЦИРУЕМЫЕ

- ВОЗРАСТ
- ПОЛ
- ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ

- КУРЕНИЕ
- ГИПЕРЛИПИДЕМИЯ
- ДИАБЕТ
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ОЖИРЕНИЕ
- ГИПОДИНАМИЯ

Hoeg JM. JAMA. 1997;277:1387–1390.



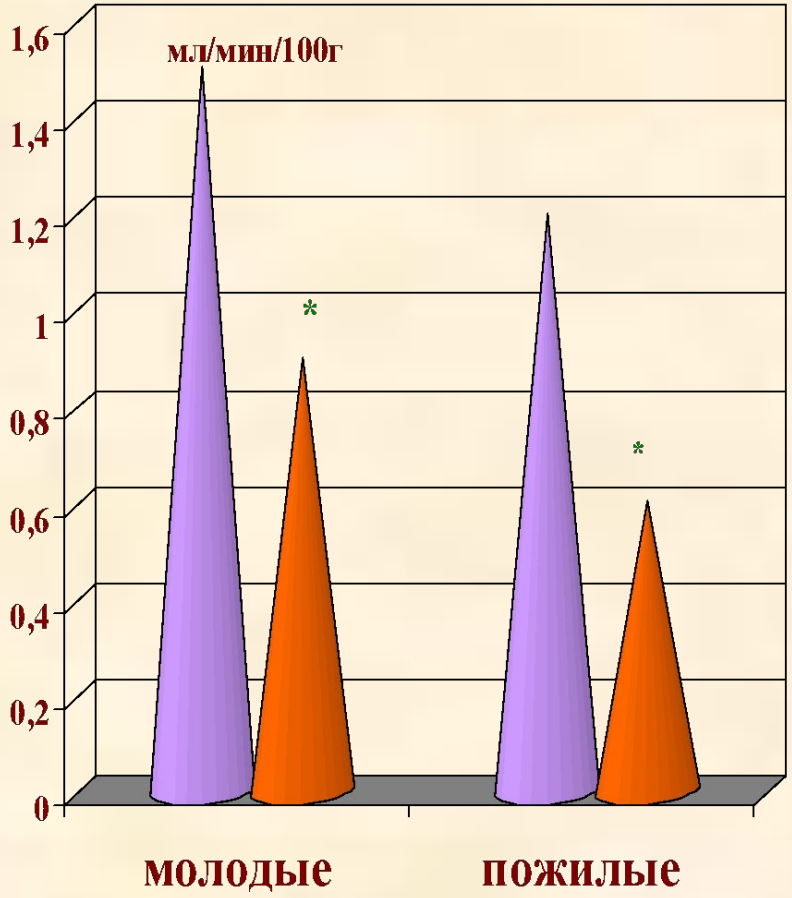
КУРЕНИЕ

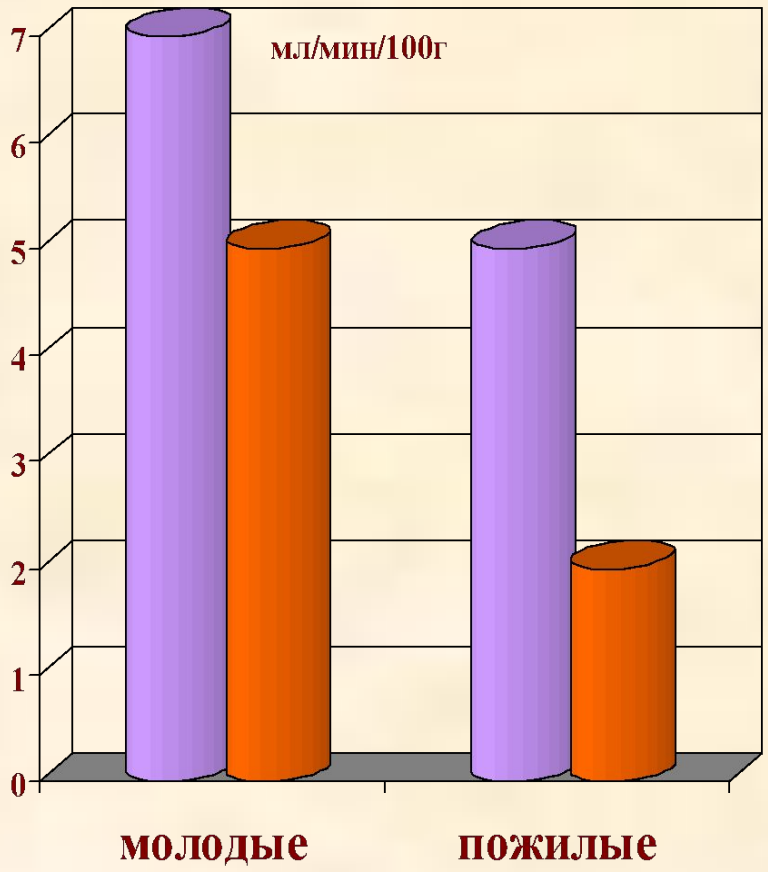
В 2 РАЗА ПОВЫШАЕТ
РИСК РАЗВИТИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

И НА 50% УВЕЛИЧИВАЕТ
РИСК СМЕРТИ ОТ ЭТОЙ ПАТОЛОГИИ

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ У ЛИЦ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

объемная скорость кровотока кожи



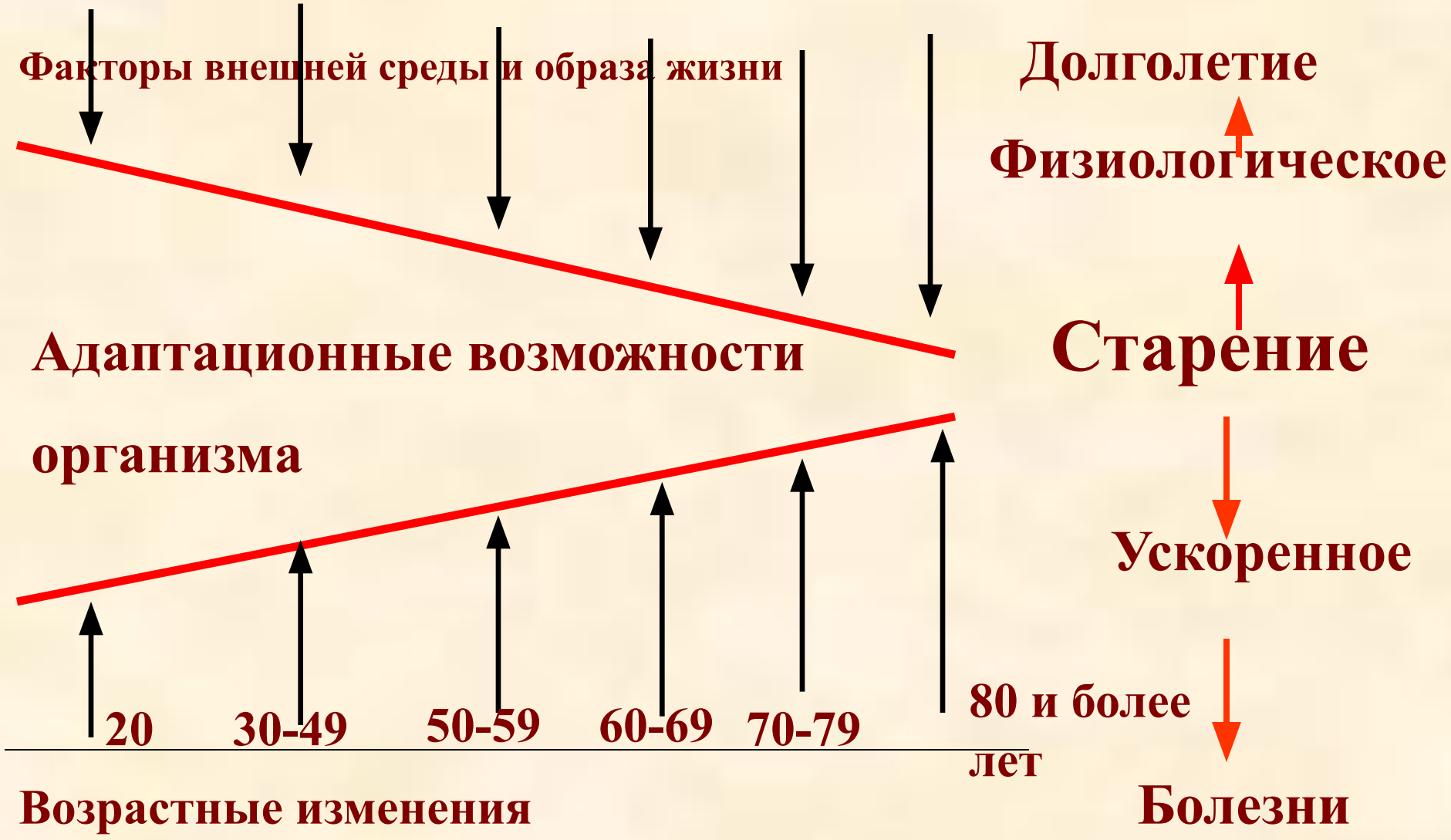


прирост объемной скорости кровотока кожи (постреактивная гиперемия)

ВОЗРАСТНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К РАЗВИТИЮ АРТЕРИАЛЬНЫХ ТРОМБОЗОВ

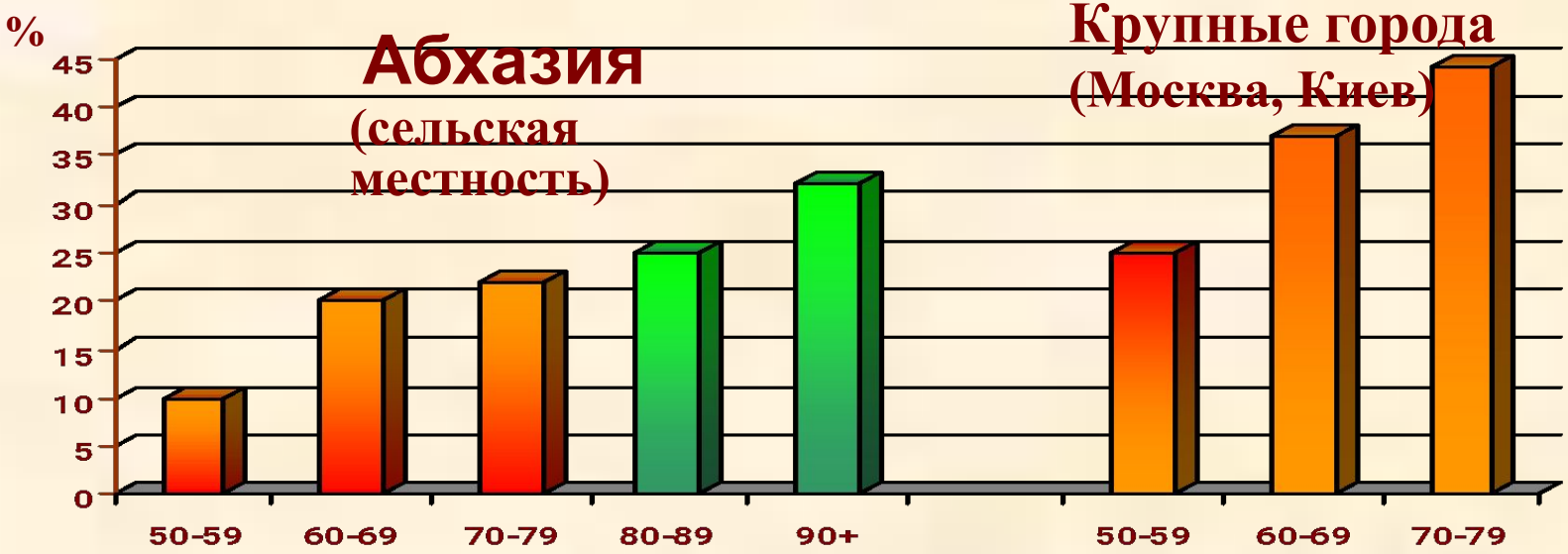
- дисфункция эндотелия
- структурные изменения сосудистой стенки
- повышение агрегационной активности тромбоцитов
- повышение активности эндогенных прокоагулянтов
- снижение фибринолитической активности
- снижение активности эндогенных антикоагулянтов
- гипервязкость крови

Схематическая интерпретация вариантов развития процессов старения



ЧАСТОТА ХИБС В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОЦИАЛЬНО-ГЕОГРАФИЧЕСКОЙ СРЕДЫ И ВОЗРАСТА

(эпидемиологические исследования)

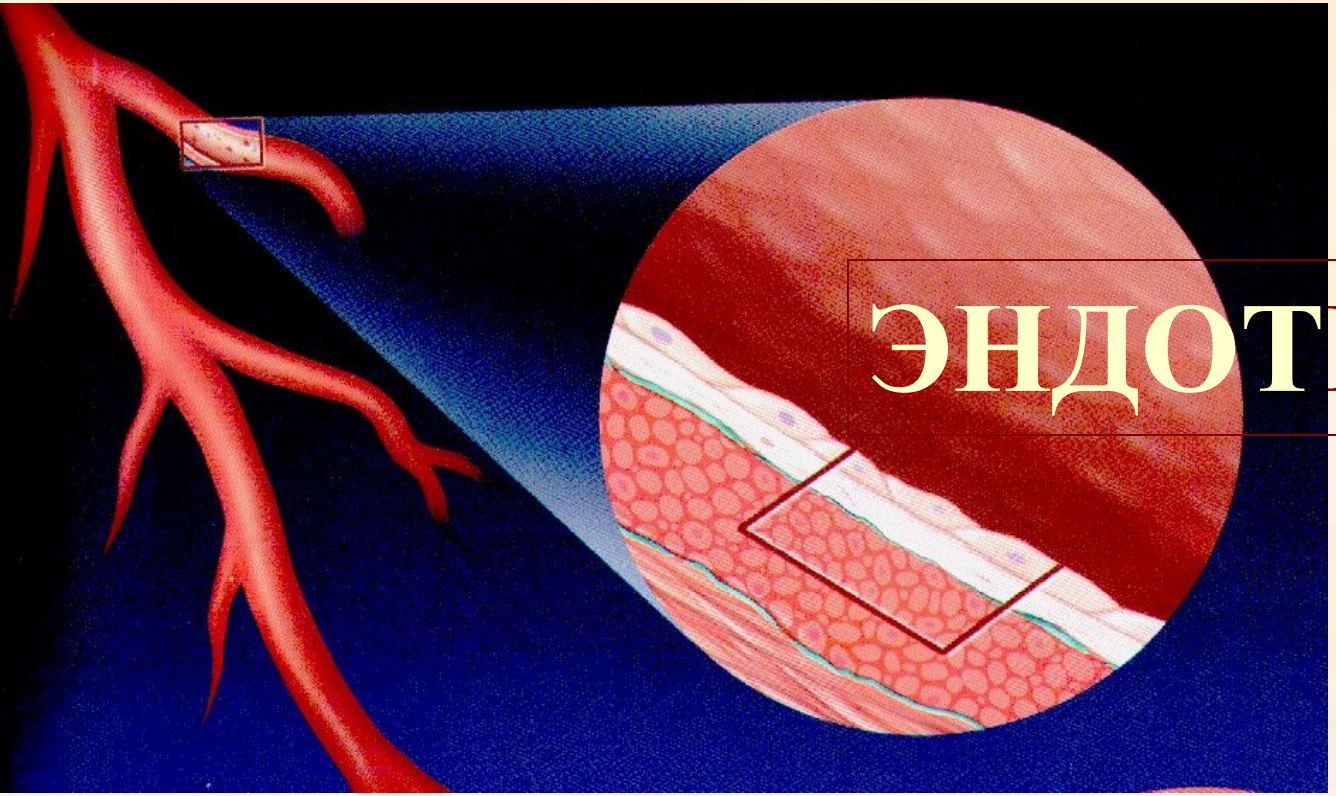


Абхазия

- 95% люди физического труда
- 5% труд связан с эмоциональным напряжением
- 3 % имеют избыточный вес
- 4% злостно курят
- преимущественно продукты растительного происхождения в пищевом рационе

Крупные города

- 34% люди физического труда
- 30% труд связан с эмоциональным напряжением
- 22% имеют избыточный вес
- 61% злостно курят
- преимущественно продукты животного происхождения в пищевом рационе
- В сельской местности Абхазии частота ИБС меньше по сравнению с крупными городами. Это связано с тем, что в Абхазии



ЭНДОТЕЛИЙ

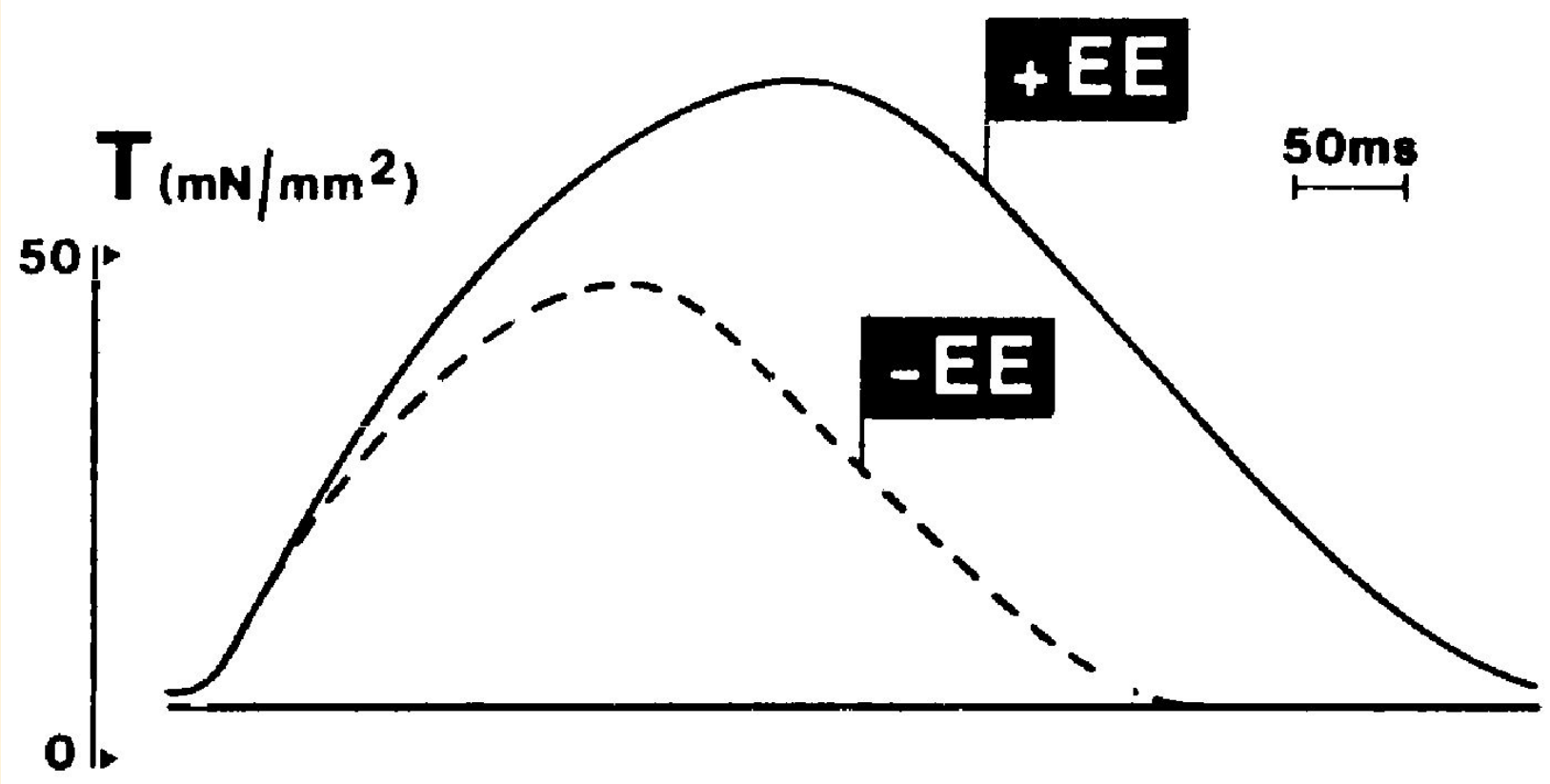
В настоящее время эндотелий сосудов рассматривается, как «паракринный орган» в связи с его многогранным влиянием на сердечно-сосудистую систему, гемостаз и обменные процессы

Наиболее значимые медиаторы, синтезируемые эндотелием

Вазодилататоры	***Вазоконстрикторы***
Оксид азота	Эндотелин-1
Простациклин	Ангиотензин II
Эндотелиальный фактор гиперполяризации	Эндопероксид (PGH2)
С-натрийуретический пептид	Тромбоксан А2
Антитромботические	***Протромботические***
Активатор плазминогена тканевого типа	Ингибитор активатора плазминогена 1
Простациклин	Тромбоксан А2
Оксид азота	
Ингибиторы роста	***Промоторы роста***
Оксид азота	Супероксидные радикалы
Простациклин	Эндотелин-1
С-натрийуретический пептид	Ангиотензин II
Противовоспалительные	***Провоспалительные***
Оксид азота	Супероксид и другие свободные радикалы
	Фактор некроза опухолей-альфа

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ОСНОВНЫХ КАРДИАЛЬНЫХ ФУНКЦИЙ И ВЗАИМОСВЯЗЬ С НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ РЕГУЛЯЦИЕЙ

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ СПОСОБНОСТЬ КАРДИОМИОЦИТОВ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА КРЫС С СОХРАНЕННЫМ (+ЕЕ) И ПОВРЕЖДЕННЫМ (-ЕЕ) ЭНДОТЕЛИЕМ ЭНДОКАРДА



После повреждения эндотелия уменьшается длительность изометрического сокращения кардиомиоцитов с одновременным уменьшением времени наступления пика изометрического сокращения и уменьшением скорости сокращения волокон.

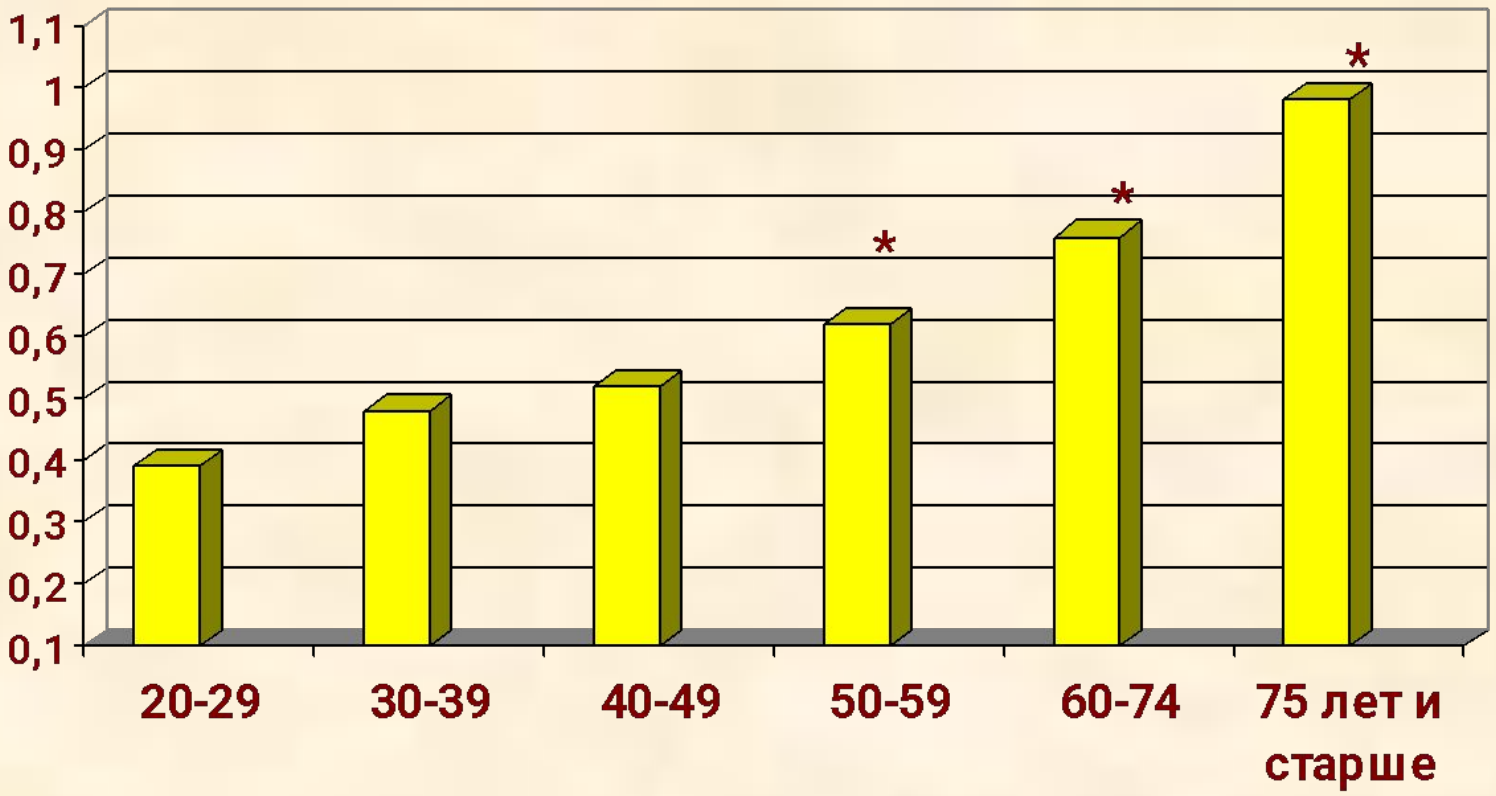
ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

С возрастом при физиологическом старении в связи с морфо-функциональным состоянием эндотелия развивается эндотелиальная дисфункция.

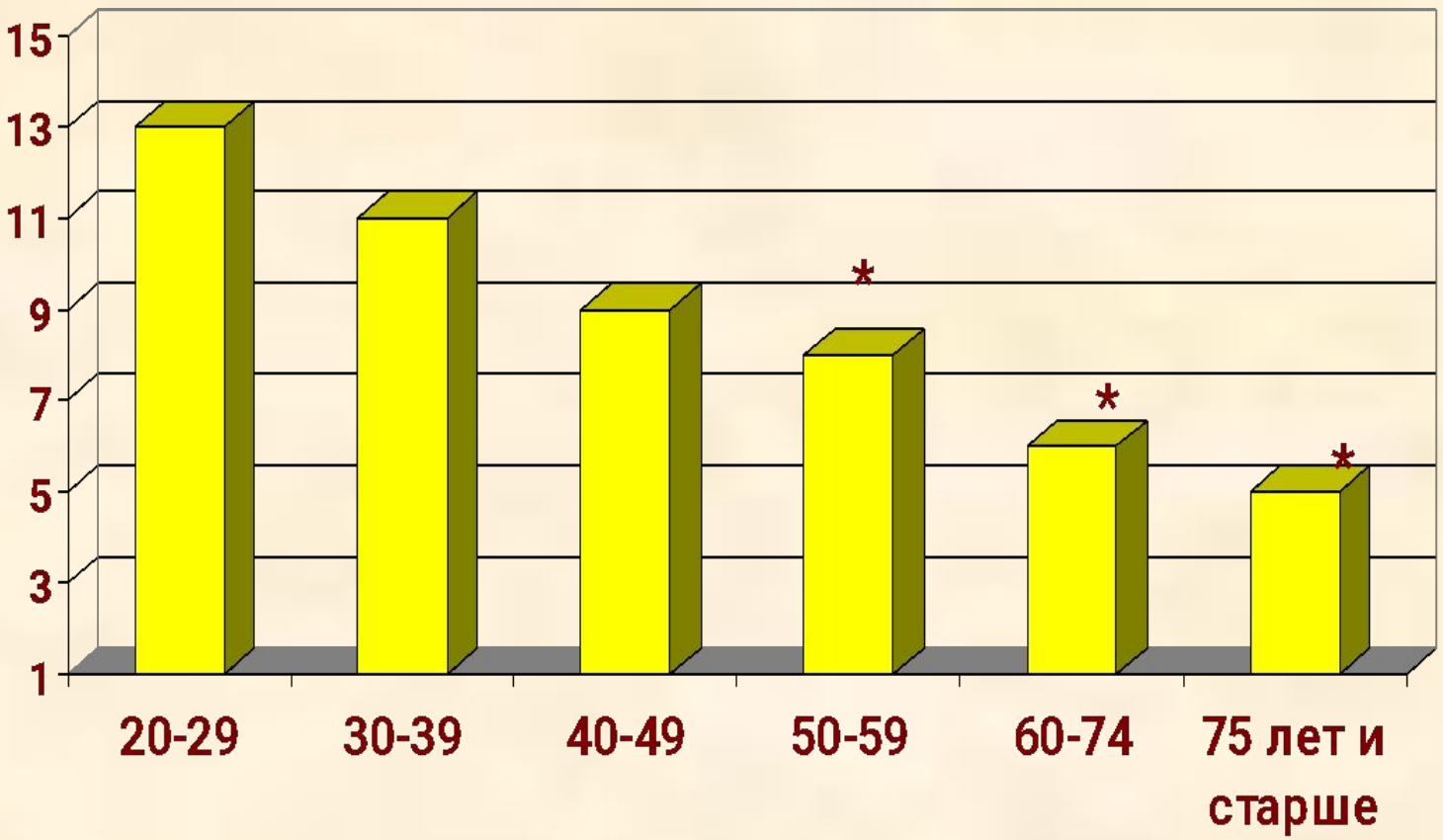
По мнению *Duvall W.L., 2005* эндотелиальной дисфункцией чаще принято называть нарушение эндотелийзависимой вазорелаксации, вызванной утратой активности оксида азота в сосудистой стенке

ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА-МЕДИА КАРОТИДНОЙ АРТЕРИИ В ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

мм



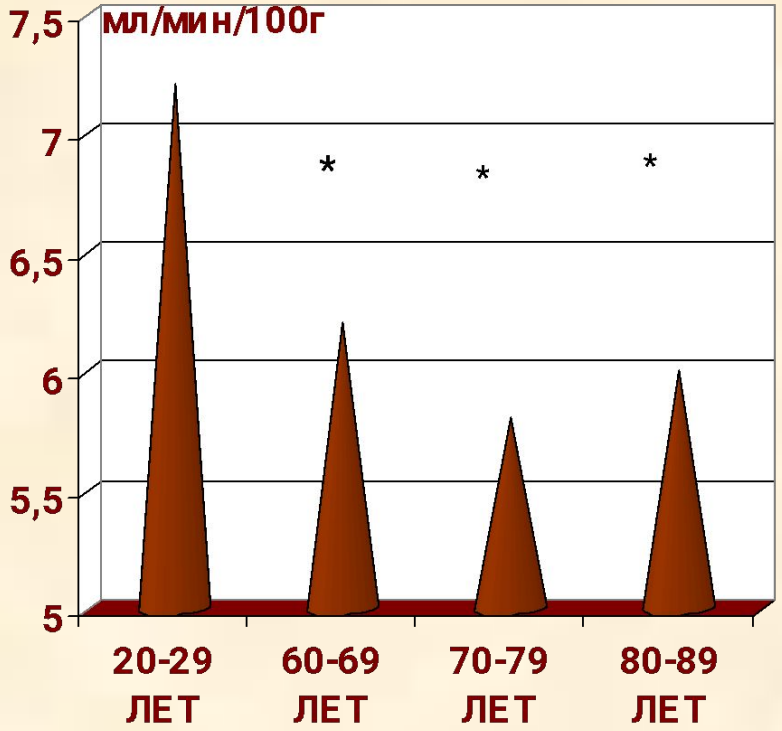
ИЗМЕНЕНИЕ РЕАКЦИИ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ В ОТВЕТ НА РЕАКТИВНУЮ ГИПЕРЕМИЮ С ВОЗРАСТОМ

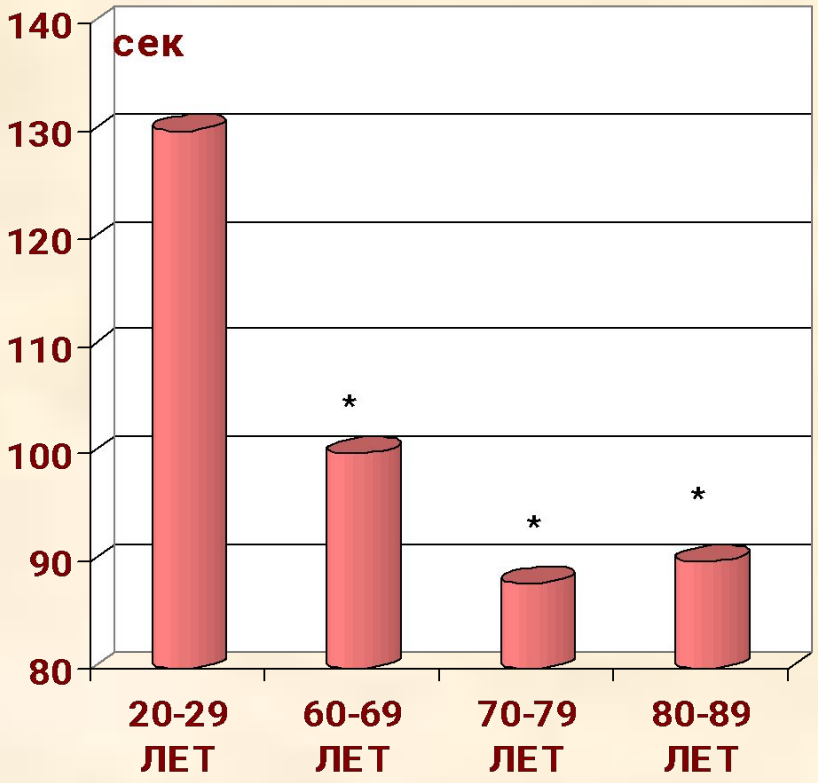


ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ МИКРОСОСУДОВ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

(по результатам лазерной допплеровской флоуметрии при проведении пробы с реактивной гиперемией)

ЭНДОТЕЛИЙ-ЗАВИСИМЫЙ ПРИРОСТ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ КОЖНОГО КРОВОТОКА НА ПИКЕ РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИИ

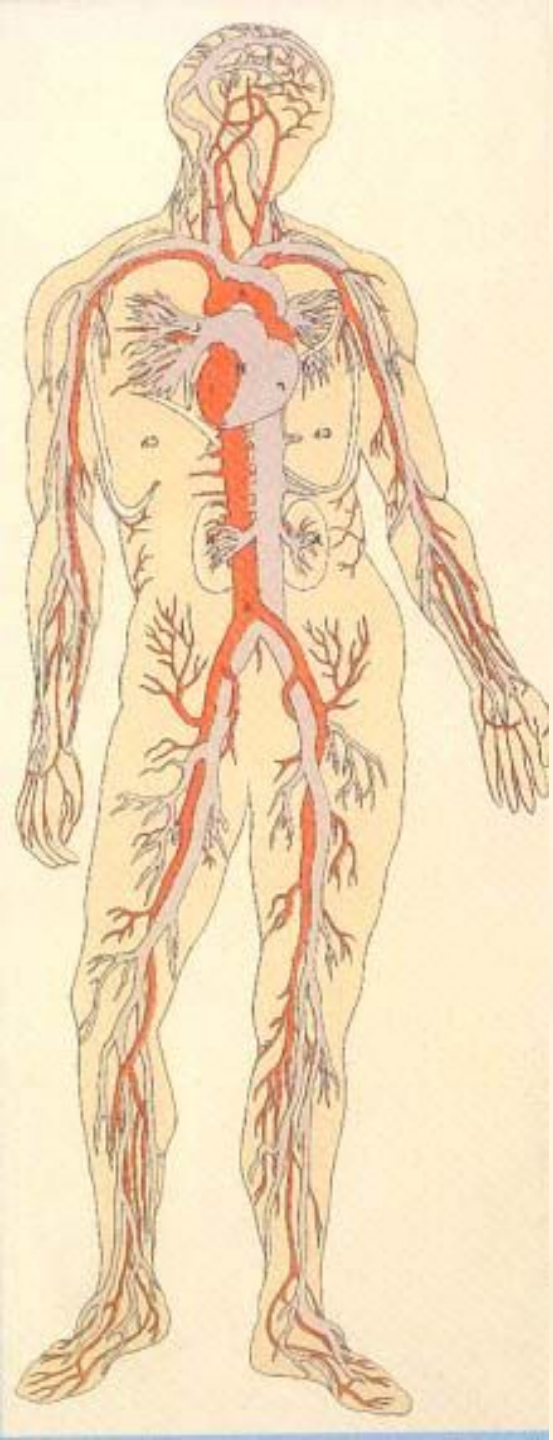




ВРЕМЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ОБЪЕМНОЙ СКОРОСТИ КОЖНОГО КРОВОТОКА ПОСЛЕ СОЗДАНИЯ РЕАКТИВНОЙ ГИПЕРЕМИИ

ВЕНОЗНЫЕ ТРОМБОЗЫ, ТРОМЭМБОЛИИ.

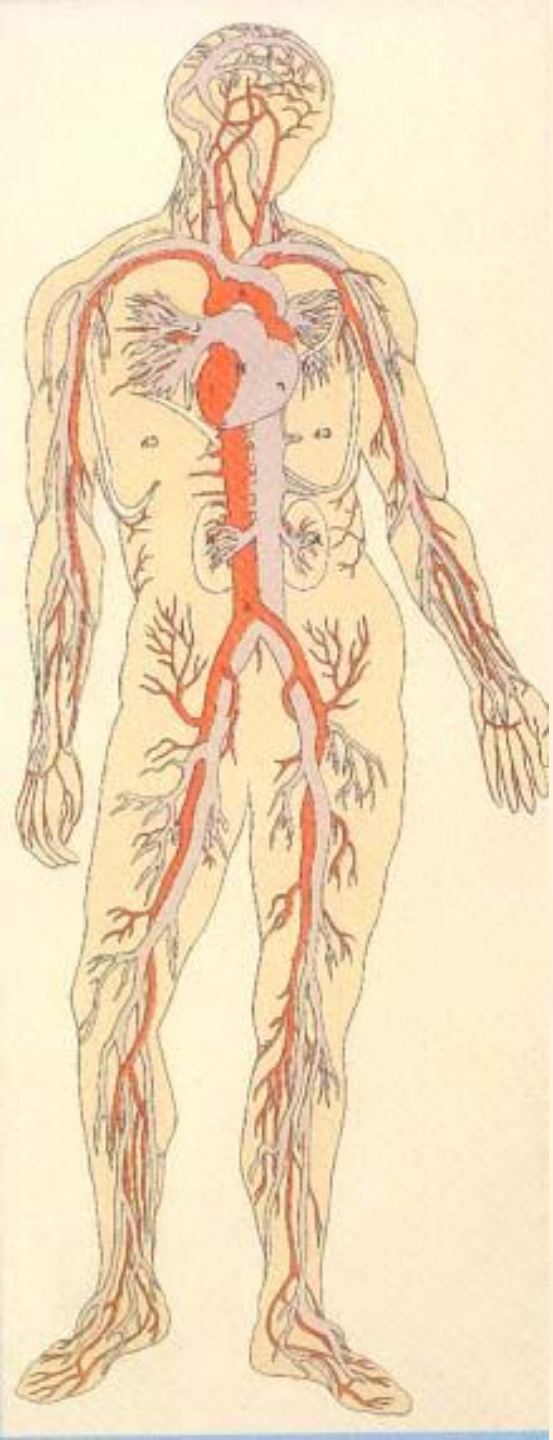
Истинная частота тромбоза глубоких венозной системы, венозной тромбоэмболии остается неизвестной, поскольку в подавляющем большинстве случаев тромбоз протекает бессимптомно, но даже те данные эпидемиологических исследований, которые касаются только клинических случаев заболевания, позволяют отнести его к числу наиболее распространенных, социально значимых и представляющих опасность для жизни пациентов нарушений системы кровообращения. При этом доказано, что в возрасте (50 лет и старше) данная патология резко возрастает.



ВОЗРАСТНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ

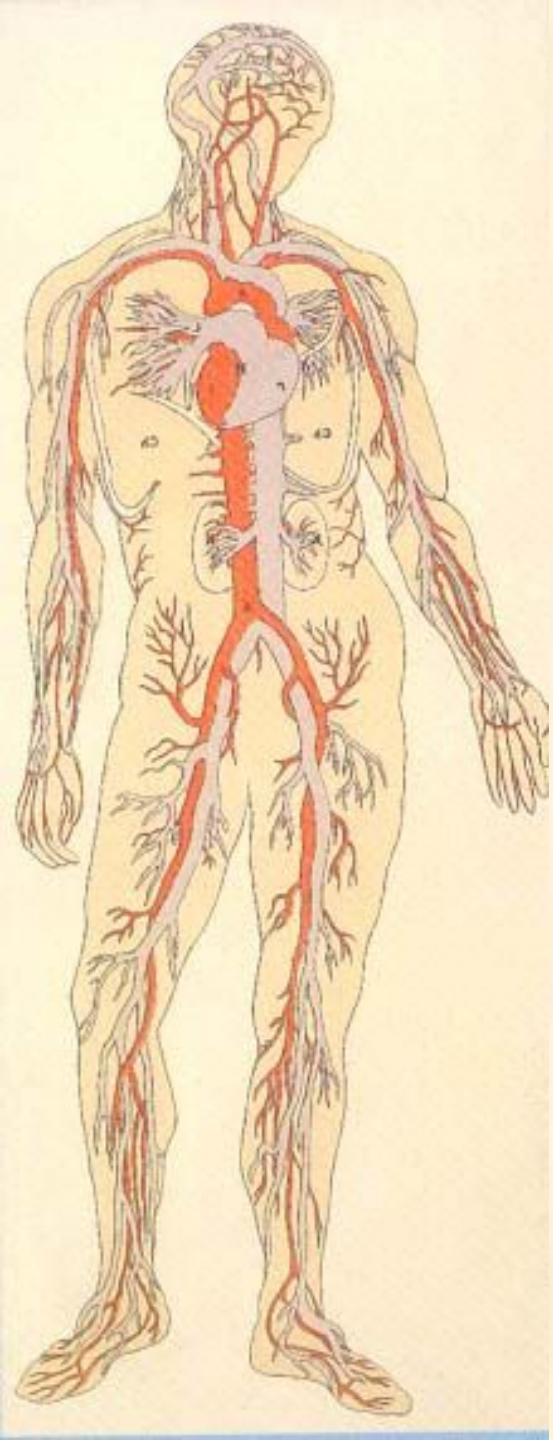
ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕНОЗНОГО РУСЛА:

- склеротическое уплотнение внутреннего слоя;
- атрофия мышечного слоя;
- снижение эластичности;
- расширение крупных вен;
- склерозирование венозных клапанов;
- снижение мышечного тонуса вен и увеличение венозного объема приводит к уменьшению венозного давления крови;
- извитость вен;
- замедление кровотока;
- эндотелиальная дисфункция.



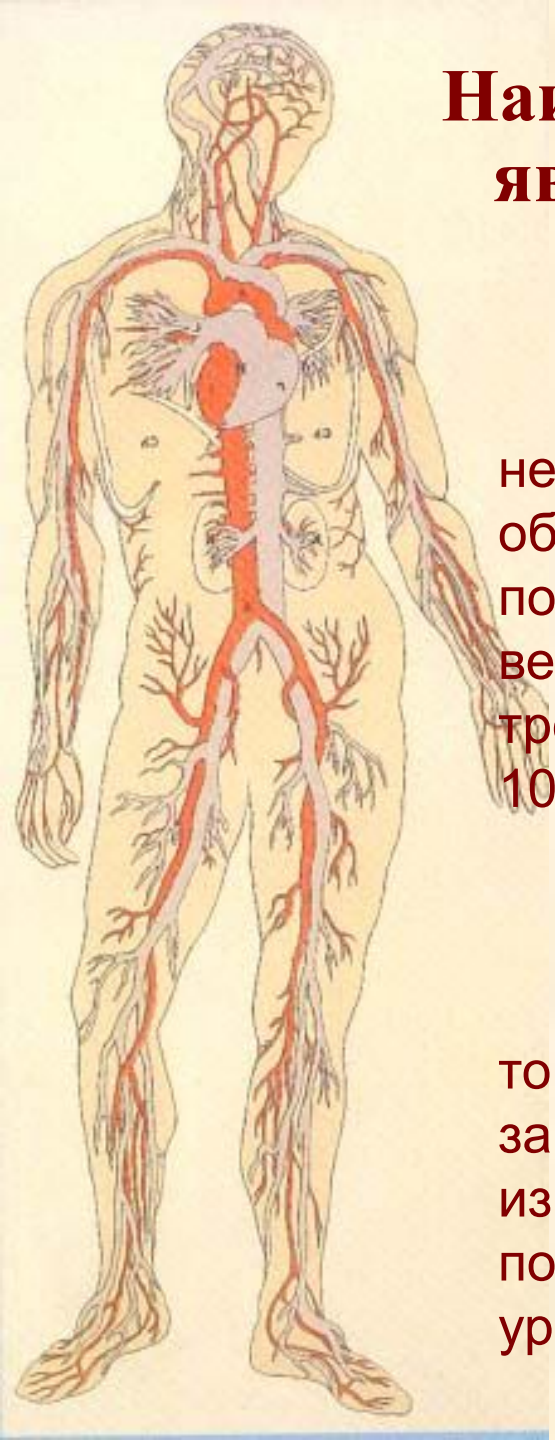
ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

- хирургические вмешательства (полосные операции, ортопедические операции);
- беременность;
- онкопатология (в т.ч. химиотерапия);
- кардиальная патология;
- неврологическая патология;
- избыточный вес;
- пол;
- варикозная болезнь;
- длительная иммобилизация;
- группы крови;
- этническая принадлежность;
- экологическая и экономическая ситуация;
- гормональная терапия;
- изменения некоторых биохимических показателей



Основные факторы изменения гомеостаза предрасполагающие к венозному тромбообразованию при различных патологических состояниях:

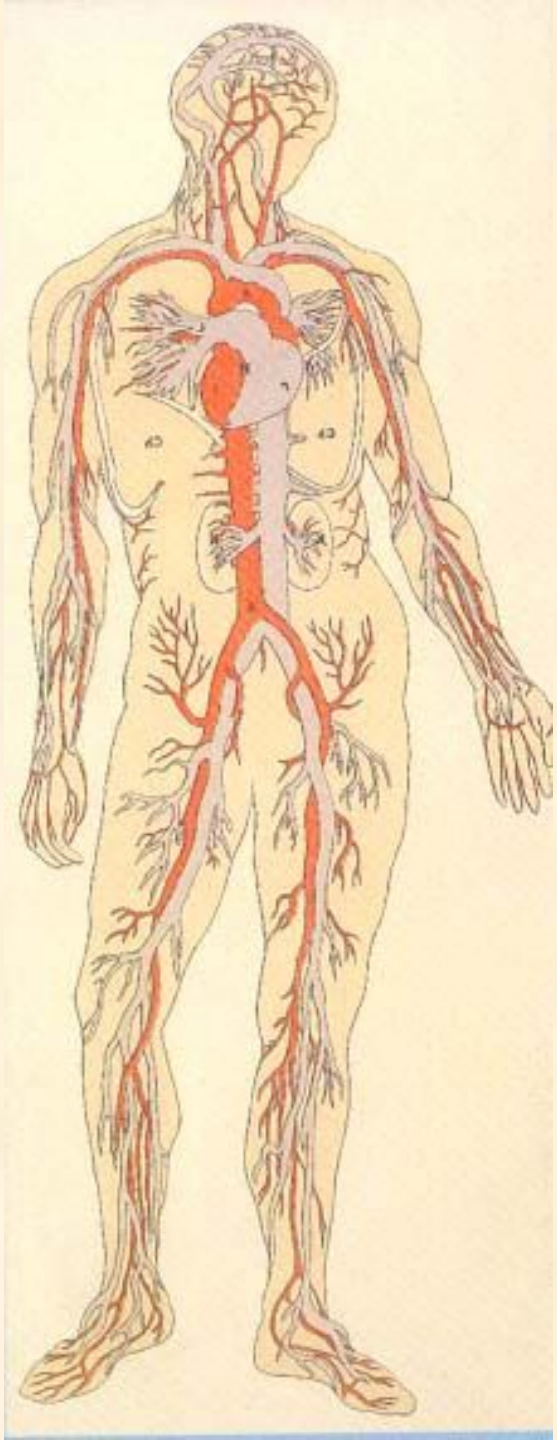
- **повышение тромбогенного потенциала сосудистой стенки;**
- **повышение активности свертывающей системы (тромбофилии);**
- **нарушение регионарного или системного кровотока.**



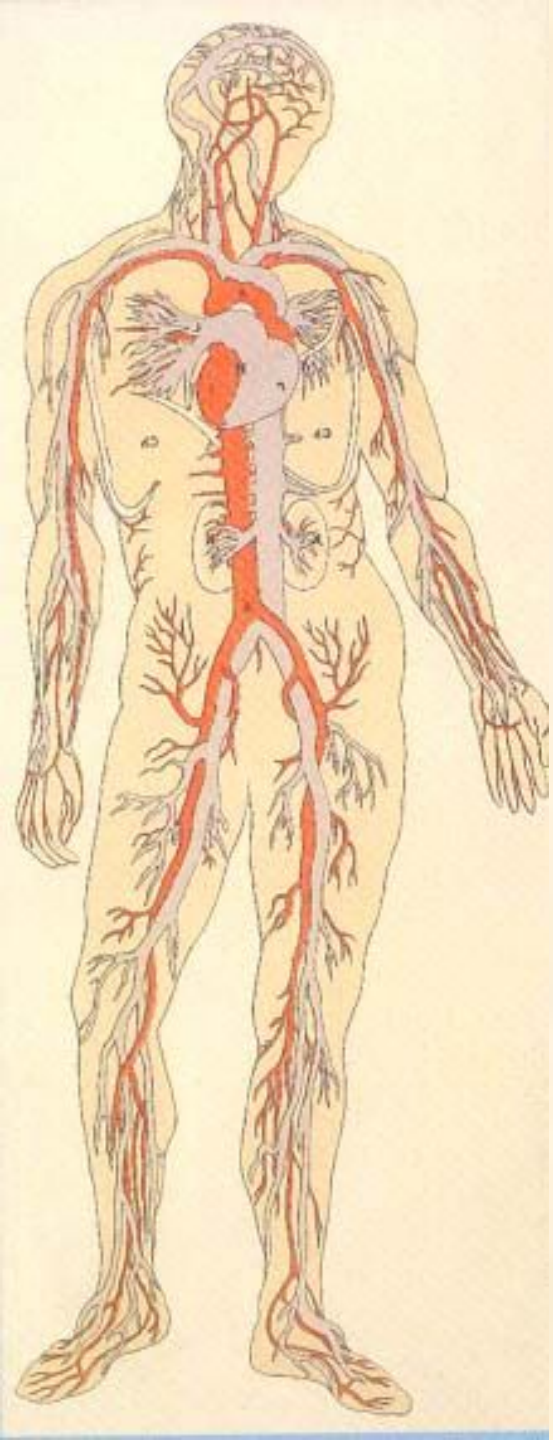
Наиболее частым из венозных тромбов является *тромбоз глубоких вен голени*.

На втором месте по частоте нетравматического тромбообразования находятся общая подвздошная вена и притоки внутренней подвздошной вены. Из всех тромбозов магистральных вен нижних конечностей первичное тромбообразование в этой области имеет место в 10-15 % (до 49 %) всех наблюдений.

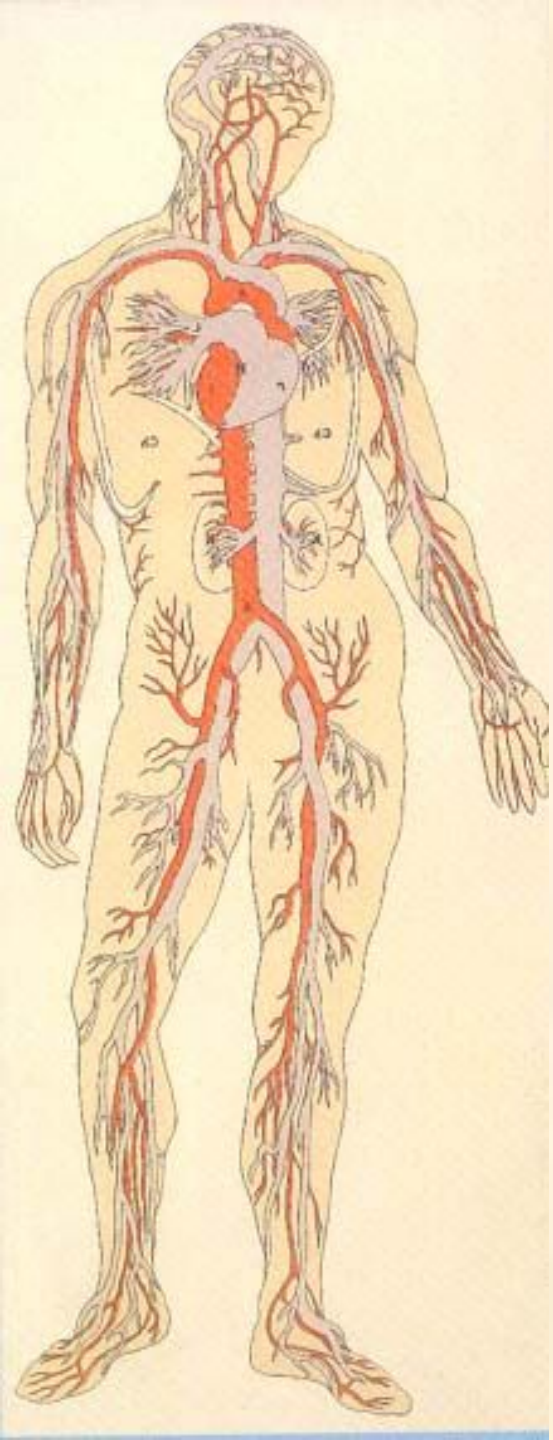
Третье место по частоте первичного тормбообразования, составляя не более 5 %, занимают остальные локализации, наиболее частыми из которых являются *подколенная и бедренная вены* в подколенной и подвздошно-гребешковой ямке на уровне их лимфатических коллекторов.



Среди причин тромбофилий, встречающихся у стацинарных больных, в первую очередь следует выделить нарушения реологических свойств крови (изменения вязкости крови, деформируемости и агрегации эритроцитов, их гидродинамической прочности), обычно обусловленные гемоконцентрацией, дегидротацией, эндогенной интоксикацией, гиперкатехоламинемией, т. е. состояниями, которые можно и нужно своевременно диагностировать и устранить.

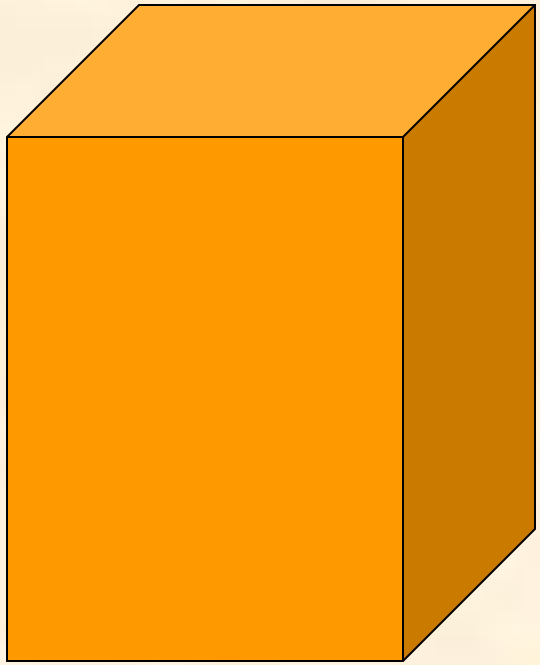


Хирургическая операция значительно повышает риск патологического тромбообразования. При отсутствии профилактики тромбоз глубоких вен подколенно-бедренного и илеокавального сегментов развивается у 25-28 % больных, перенесших оперативное вмешательства на органах брюшной полости, у 19 % гинекологических больных, у 25 % урологических, а после операций на тазобедренном суставе и при переломах головки бедренной кости частота этого осложнения достигает 45-59 %.

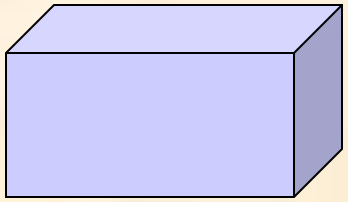


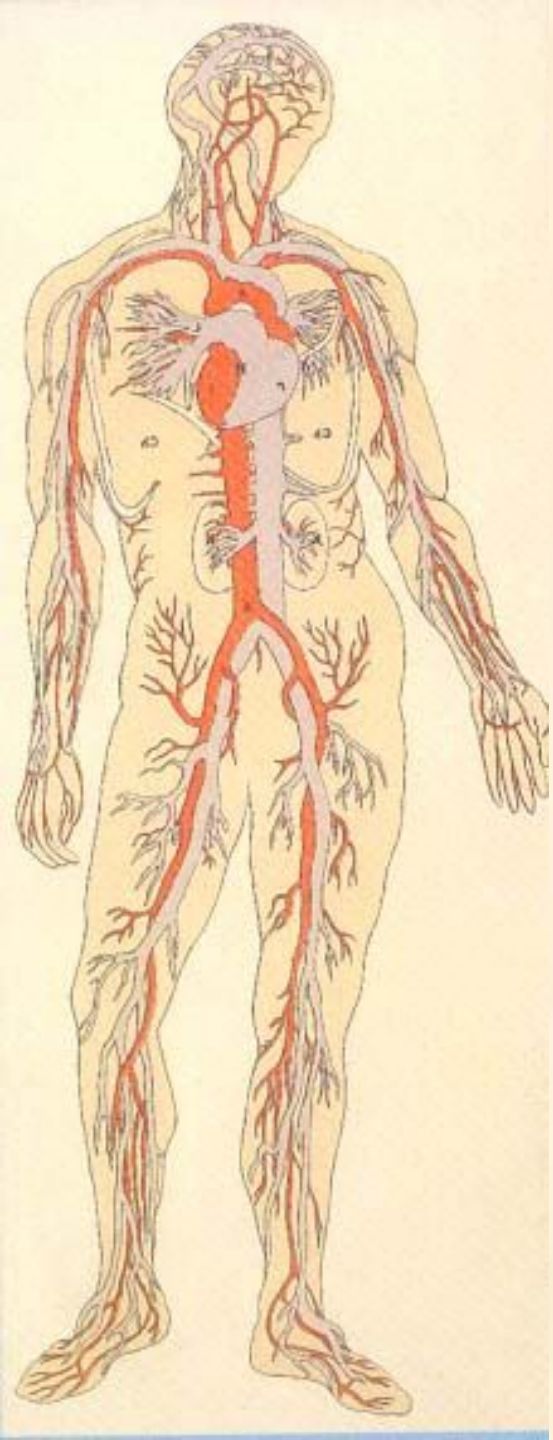
ЧАСТОТА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМОВ БЕДРА (ПО ДАННЫМ ВЕНОГРАФИИ)

50% **травмированных**

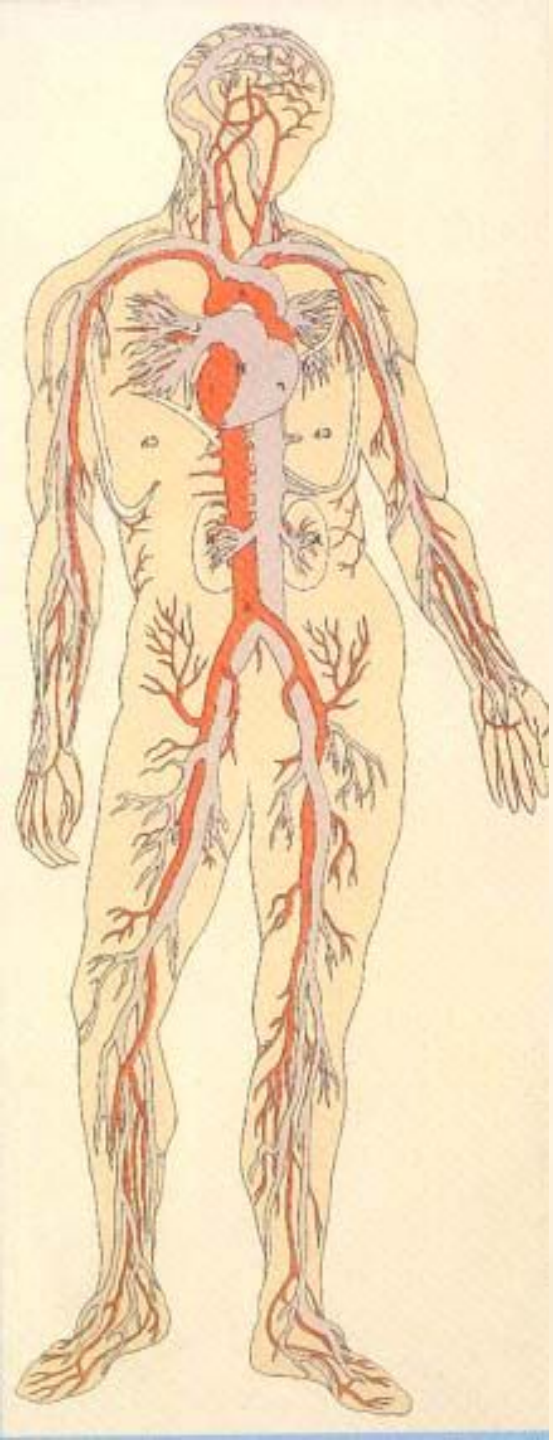


10% **тромбозов заканчиваются ТЭЛА**



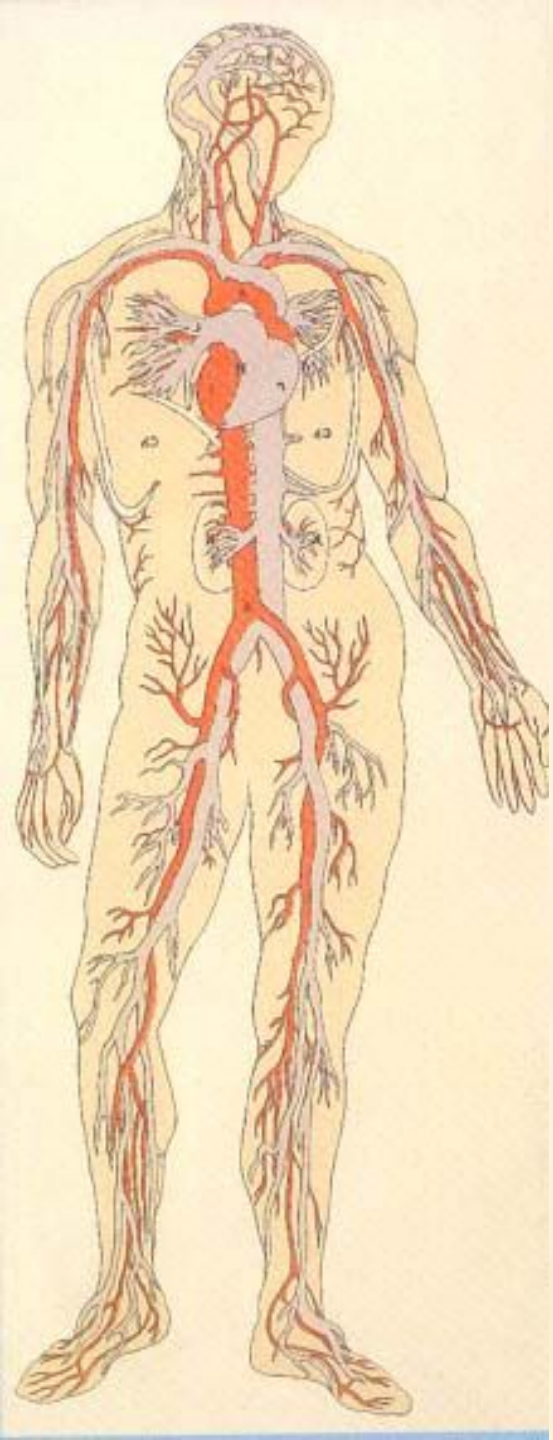


ЧАСТОТА ПОСТОПЕРАТИВНЫХ ТРОМБОЗОВ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ РАЗЛИЧНЫЕ ТИПЫ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ



58%

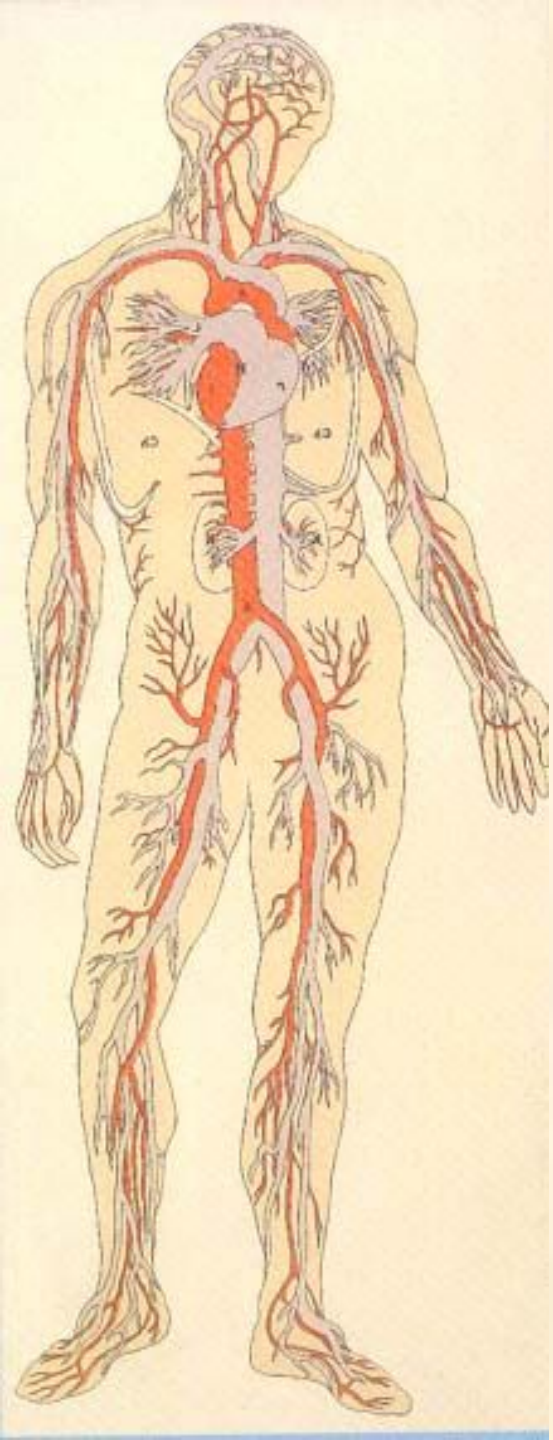
**ПАЦИЕНТОВ С ОБШИРНЫМИ ТРАВМАМИ,
НЕ ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ,
ИМЕЮТ ТРОМБОЗЫ ГЛУБОКИХ ВЕН.**



ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОТДЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К 10-14 ДНЮ ИНФАРКТА МИОКАРДА

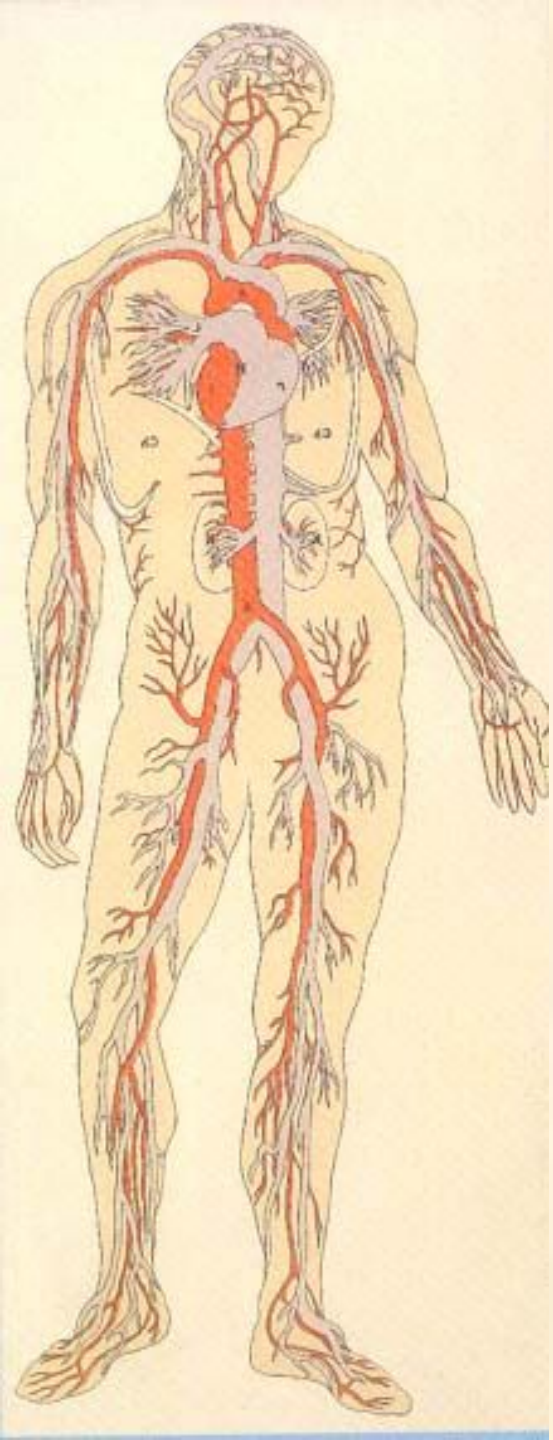
У 20-40%

БОЛЬНЫХ РАЗВИВАЕТСЯ ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН.



СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИЗНАНА

НЕЗАВИСИМЫМ ФАКТОРОМ РИСКА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ И ЭМБОЛИЙ У ПАЦИЕНТОВ СТАРШИХ ВОЗРАСТОВ



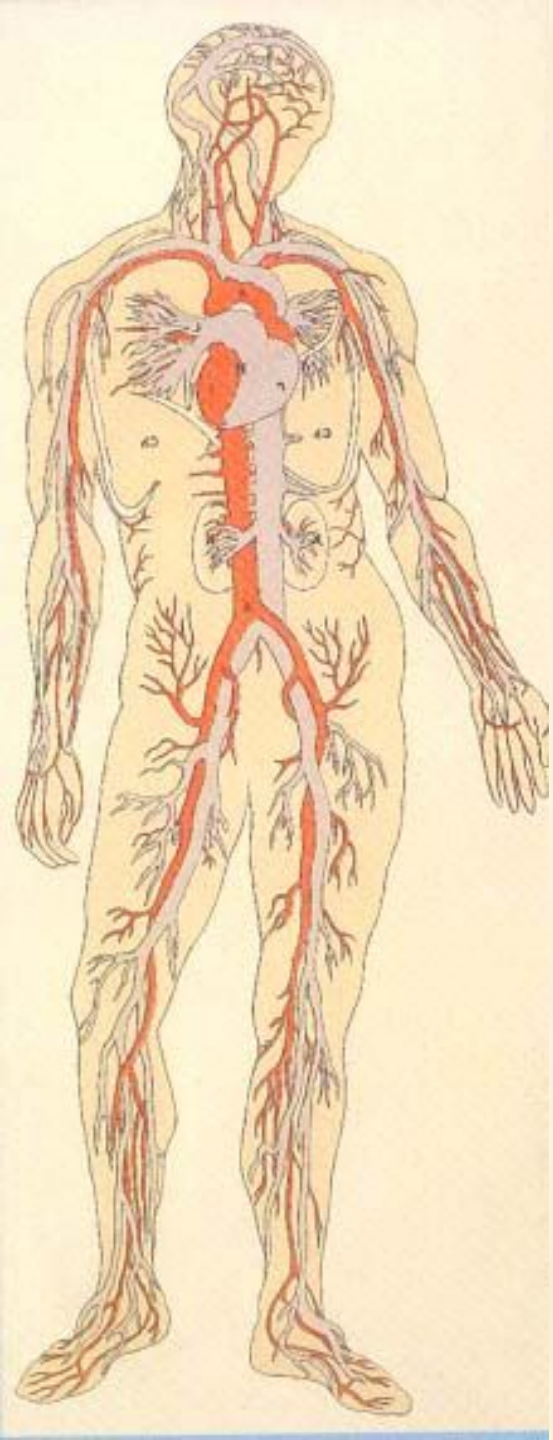
ТРОМБОЗ ГЛУБОКИХ ВЕН РАЗВИВАЕТСЯ У

53%

ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ОНМК

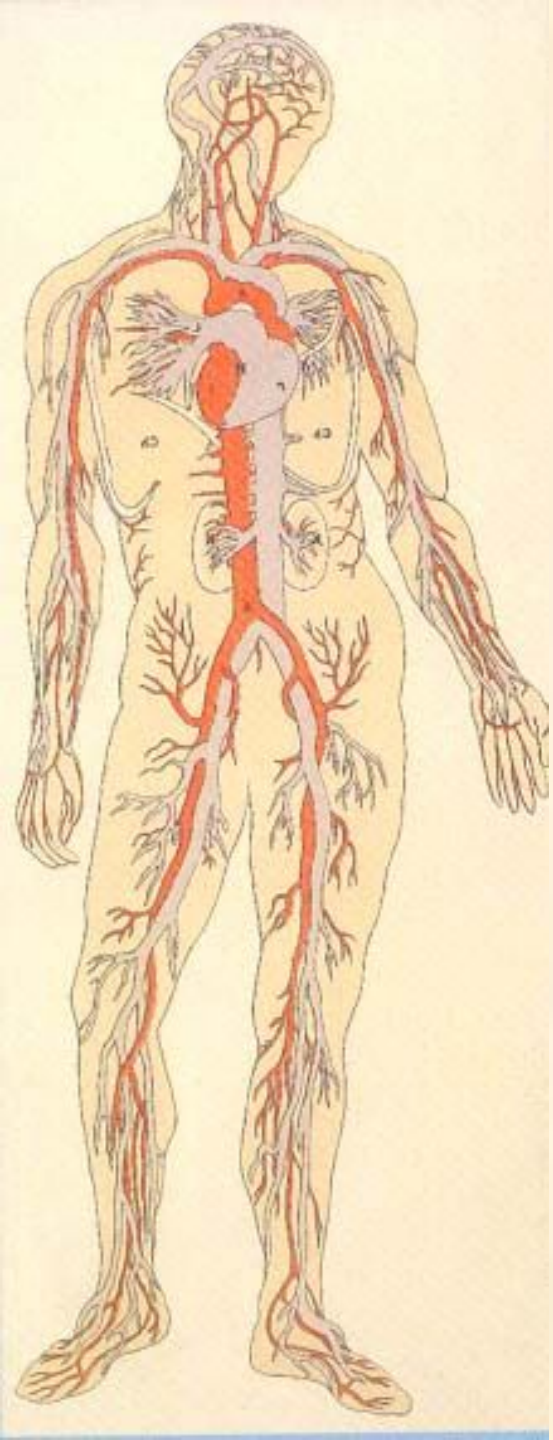
У 1 %

ПЕРЕНЕСШИХ ОНМК РАЗВИВАЕТСЯ ТЭЛА

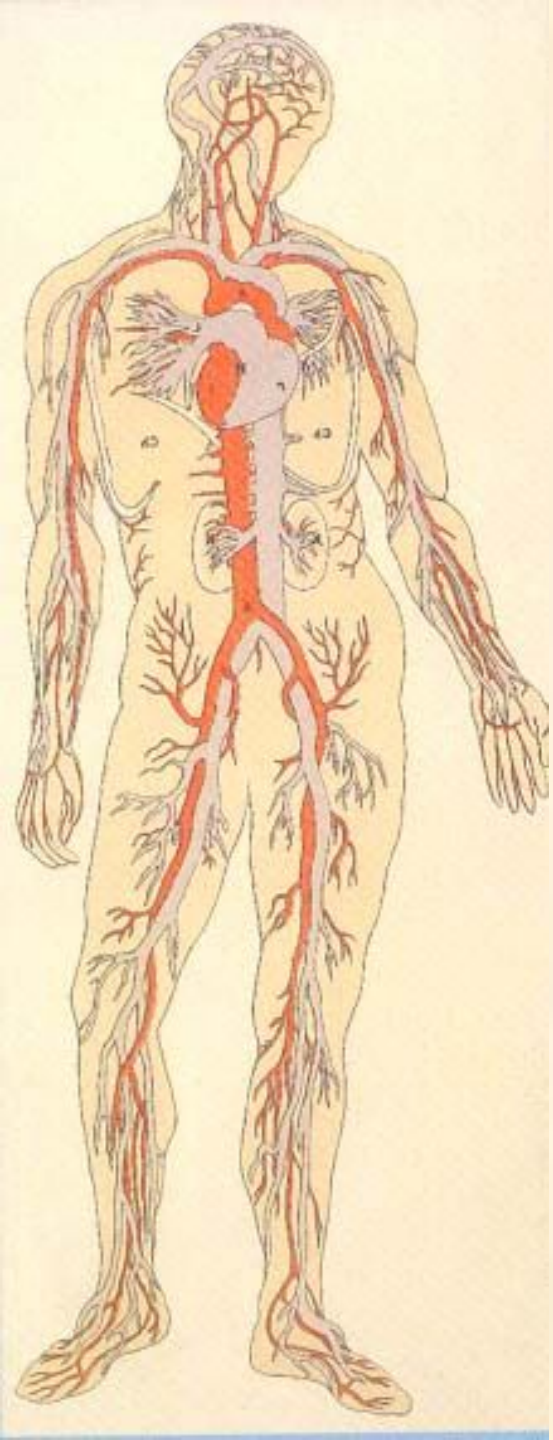


У 5,8% БОЛЬНЫХ

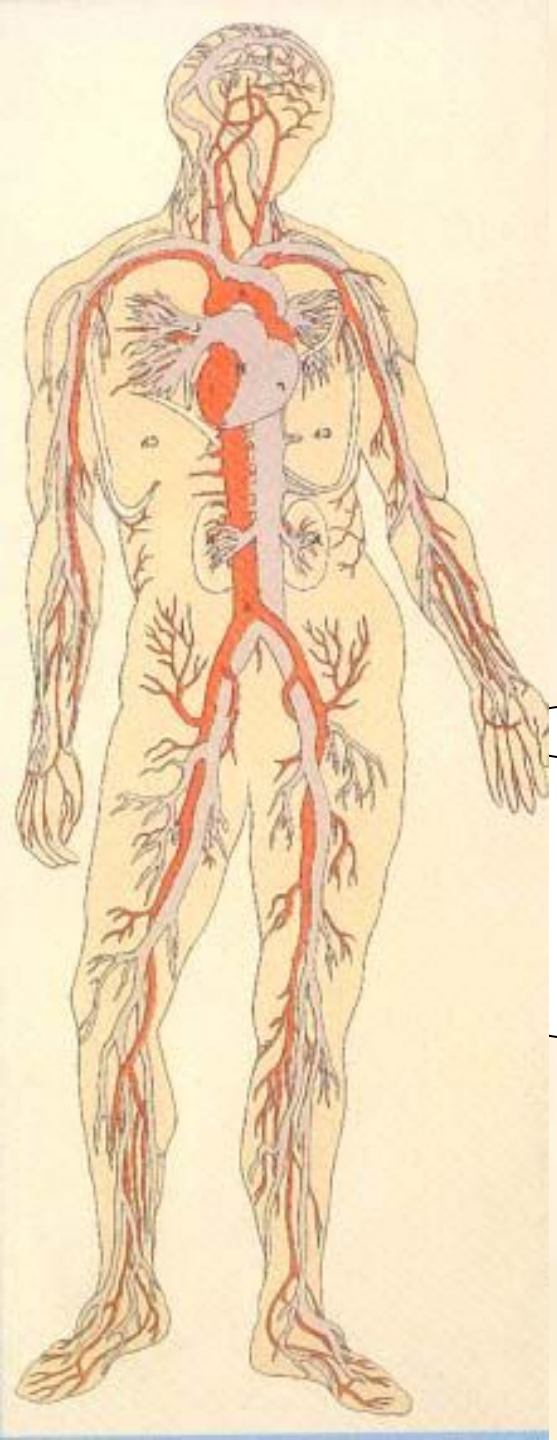
С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА БЫЛИ ВЫЯВЛЕНЫ ПРИЗНАКИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ



ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА
БОЛЕЕ 29.0 КГ/М^2
ЯВЛЯЕТСЯ
НЕЗАВИСИМЫМ ФАКТОРОМ РИСКА
ТЭЛА

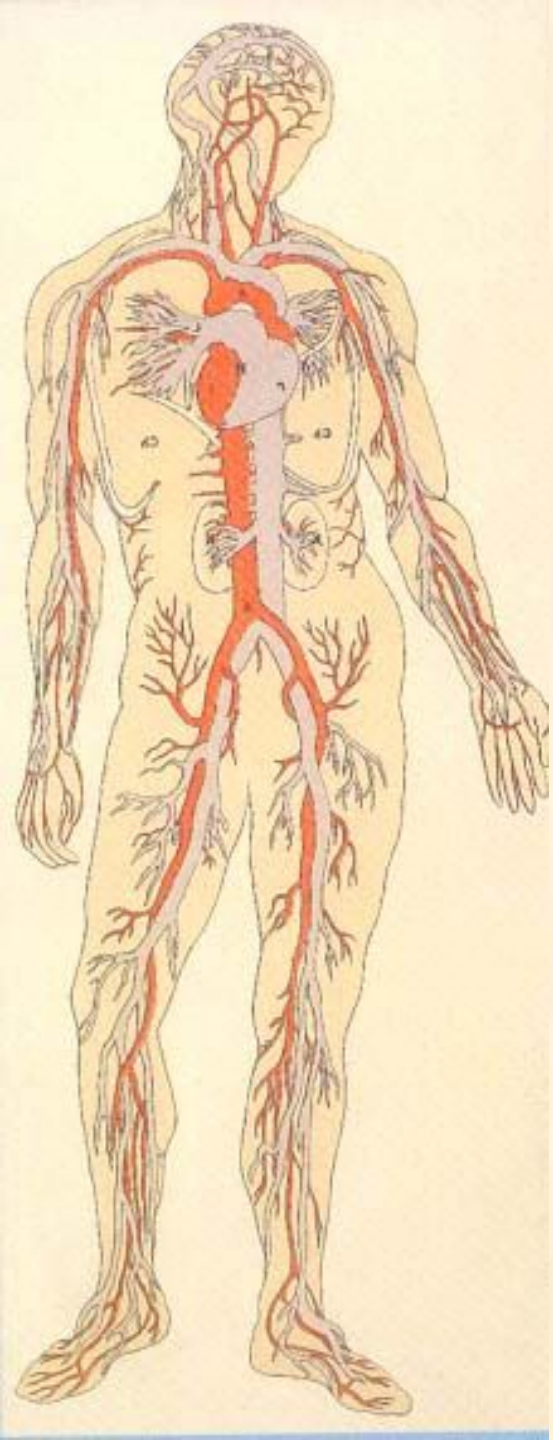


ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ИММОБИЛИЗАЦИИ



ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

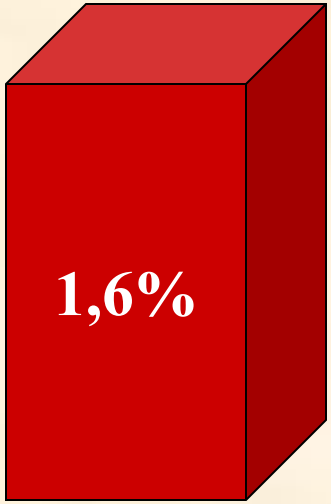
(данные исследований в госпиталях Калифорнии, White, 1998)



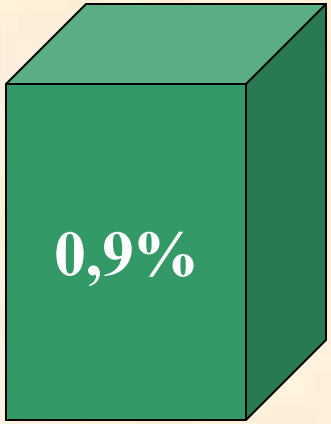
Частота ТЭЛА

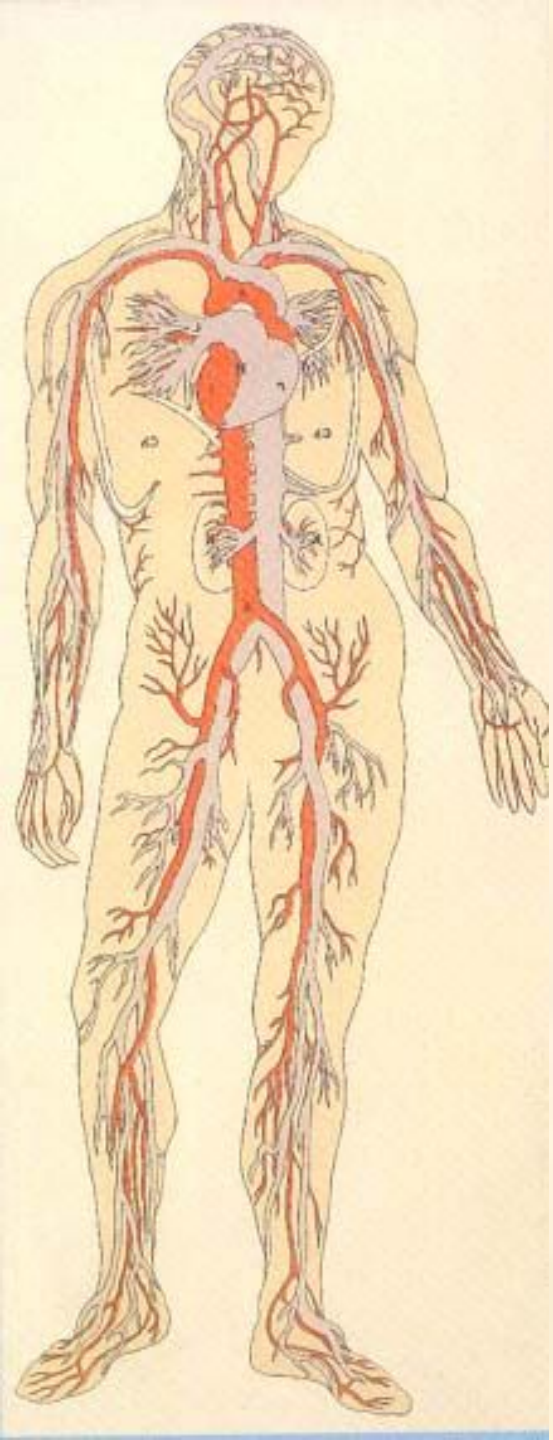
у хирургических пациентов

Нефатальная



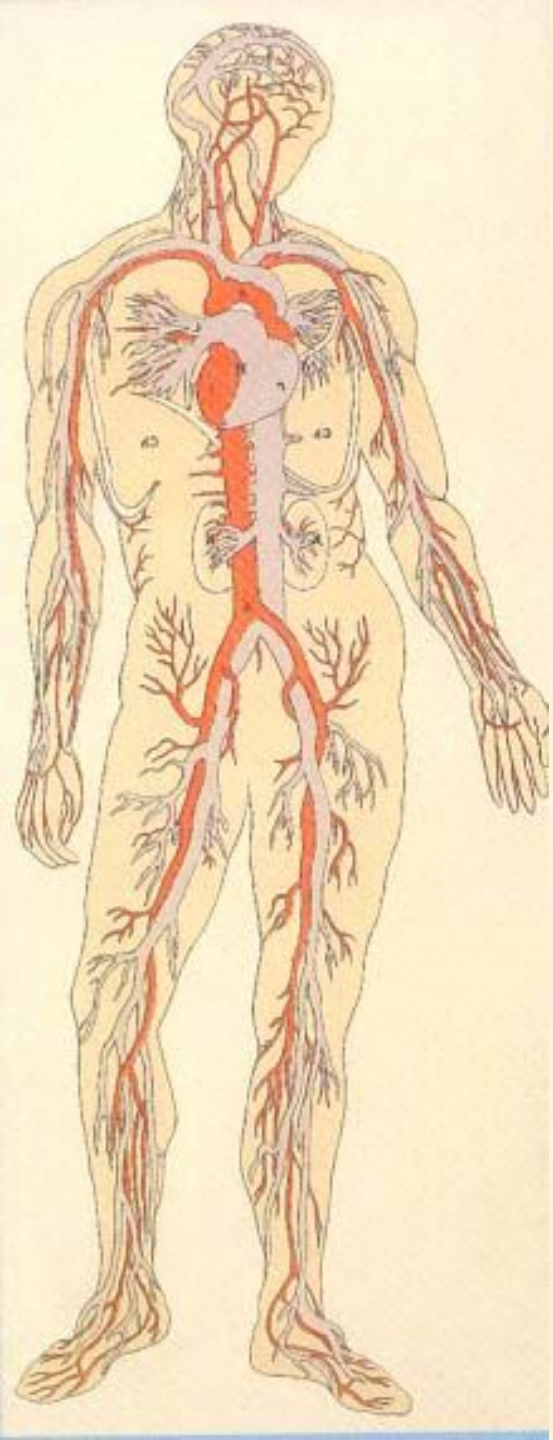
Фатальная





Учитывая столь высокую медицинскую и социальную значимость венозного томбоза, его профилактику следует рассматривать как важный и обстоятельный элемент повседневной врачебной работы, включающей оценку индивидуального риска, выбор методов и средств профилактики, проведение мониторинга ее эффективности. Решение этих задач основано на своевременных представлениях о причинах и механизмах патологического тромбообразования.

В основе профилактических мероприятий лежит концепция, согласно которой основными причинами венозного тромбоза являются стаз крови и гиперкоагуляция. Соответственно профилактика должна быть направлена на ускорение кровотока в магистральных венах (неспецифическая профилактика) и коррекцию гемостаз (специфическая антикоагулянтная профилактика).

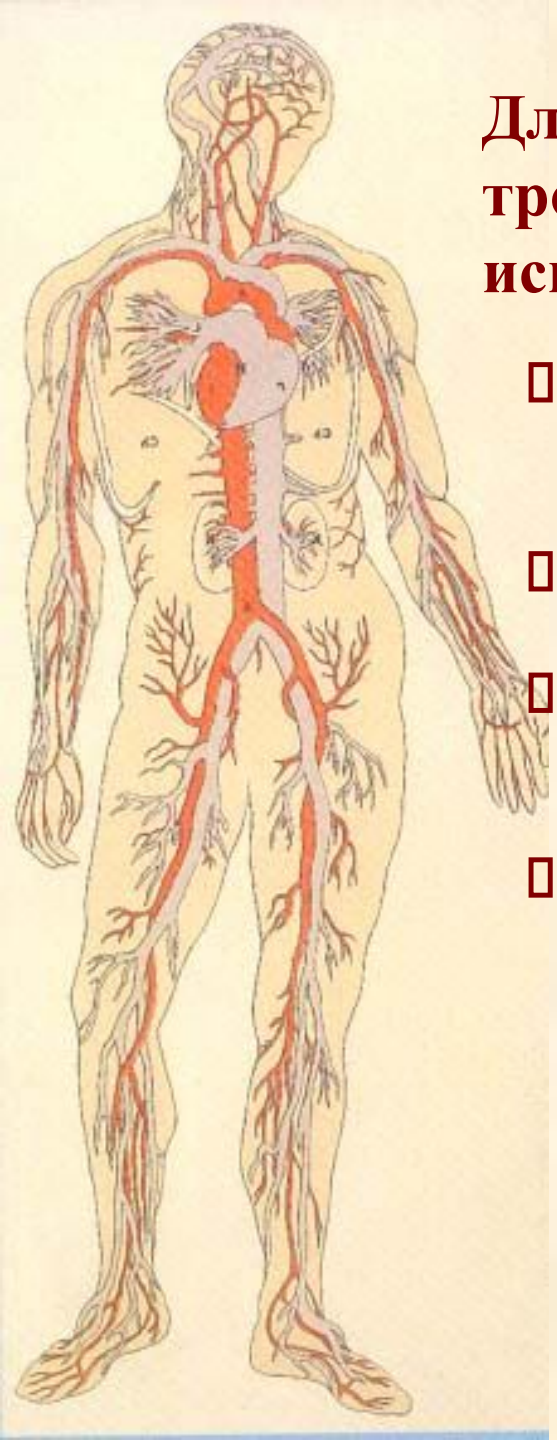


Венозный застой предотвращают:

1. Ранняя активация пациентов в послеоперационном периоде, лечебная физкультура (физические упражнения для ног, применение «ножной педали», обеспечивающей пассивное сокращение икроножных мышц).

2. Профилактическая компрессия нижних конечностей:

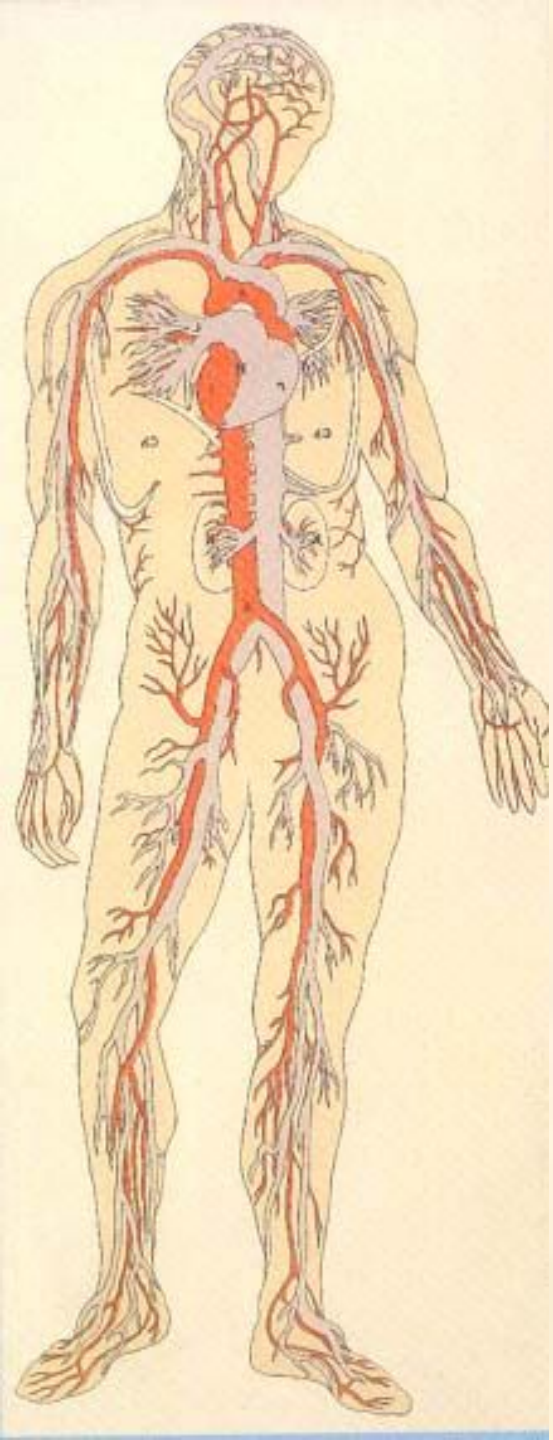
- бинтование;
- эластические компрессионные гольфы и чулки;
- прерывистая пневматическая компрессия.



Для медикаментозной профилактики тромбообразования наиболее часто используют:

- **Прямые антикоагулянты: гепарин нефракционированный, низкомолекулярный, гепариноиды, прямые ингибиторы тромбина.**
- **Непрямые антикоагулянты: варфарин, пелентан, фенилин, синкумар, и др.**
- **Антитромбоцитарные препараты: клопидогрель, аспирин, дипиридамол, пентоксифиллин и др.**
- **Средства, улучшающие реологические свойства крови: декстраны, реополиглюкин, производные простациклина.**

Эффективность этих препаратов различна и в настоящее время убедительно доказана только для прямых антикоагулянтов – нефракционированного гепарина и низкомолекулярных гепаринов.



УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЯ ГЕМОРЕОЛОГІЯ ТРОМБОУТВОРЕННЯ

ДОДАТОК
ДО НАУКОВО-ПРАКТИЧНОГО ЖУРНАЛУ

КРОВООБІГ ТА ГЕМОСТАЗ

in SUPPLEMENT
TO THE SCENTIFIC-PRACTICAL JORNAL

Circulation & haemostasis

ТРОМБОЗИ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ: ПРОФІЛАКТИКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ

МАТЕРІАЛИ
І-ї УКРАЇНСЬКОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
(м. Київ, 27–28 травня 2004 року)

THROMBOSES IN CLINICAL PRACTICE: PROPHYLAXIS, DIAGNOSTICS, TREATMENT

MATERIALS
THE Ist UKRAINIAN CONFERENCE
WITH THE INTERNATIONAL PARTICIPATION
(Kiev, May 27–28, 2004)

Український Національний Консенсус

Артеріальні, венозні тромбози та тромбоемболії. Профілактика та лікування

Київ, 2006

Українська Асоціація "Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення“

Асоціація кардіологів України

Асоціація лікарів-інтердиктів України

Українське науково-практичне товариство неврологів, психіатрів, наркологів

Наукове товариство хірургів України

Українська асоціація ортопедів-травматологів

Асоціація нейрохірургів України

Асоціація анестезіологів України

Асоціація акушерів-гінекологів України

Консенсус складали:

академік АМН України, професор Коркушко О.В. (голова робочої групи),
академік АМН України, професор Дзяк Г.В.,
академік АМН України, професор Зозуля Ю.О.,
член-кореспондент АМН України, професор Амосова К.М.,
член-кореспондент АМН України, професор Коваленко В.М.,
член-кореспондент АМН України, професор Нетяженко В.З.,
член-кореспондент АМН України професор Черній В.І.,
член-кореспондент АМН України професор Саєнко В.Ф.,
професор Венцковський Б.М.,
професор Герасименко С.Г.,
професор Глумчер Ф.С.,
професор Лутай М.І.,
професор Мішалов В.Г.,
професор Міщенко Т.С.,
професор Пархоменко О.М.,
професор Шумаков В.О.,
професор Фуркало С.М.,
професор Цимейко О.А.,
д.м.н. Лішневська В.Ю. (відповідальний за упорядкування),
д.м.н. Нікульніков П.І.,
д.м.н. Чернуха Л.М.

1. Фактори ризику патологічного тромбоутворення

2. Сучасні засоби антитромботичної терапії

3. Необхідність профілактики венозних тромбоемболій

4. Визначення категорій ризику

5. Первинна профілактика венозних тромбозів і емболій

6. Лікування тромбозів глибоких вен та тромбоемболій легеневої артерії

7. Антитромботичне лікування серцевих захворювань

8. Антитромботичне лікування цереброваскулярних захворювань

9. Антитромботичне лікування захворювань периферичних артерій

10. Рекомендації по проведенню спінальних пункцій і спинномозкових блокад у хворих, які отримують тромбопрофілактичне, антикоагулянтне і тромболітичне лікування

Сучасні засоби антитромботичної терапії:

- **Тромболітичні препарати;**
- **Прямі антикоагулянти;**
- **Непрямі антикоагулянти;**
- **Антиагреганти.**

Тромболітичні препарати використовуються для лікування:

- **гострого інфаркту міокарду;**
- **гострого тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок;**
- **гострого тромбозу екстракардіальних артерій;**
- **тромбоемболії легеневої артерії.**

Найбільш поширеними тромболітичними засобами є:

- **Стрептокіназа;**
- **Урокіназа;**
- **Тканинний активатор плазміногену (ТАП, альтеплаза);**
- **Тенектеплаза.**

Абсолютні протипокази до призначення тромболітиків

- геморагічний інсульт будь-якої давності
- ішемічний інсульт давністю до 6 міс.
- важка травма, хірургічне втручання, травма голови давністю до 3 тижнів.
- ураження або пухлина центральної нервової системи ;
- шлунково-кишкова кровотеча протягом останнього місяця;
- відоме порушення системи згортання крові;
- розшаровуючи аневризма аорти;
- непереносимість тромболітиків

Відносні протипокази до призначення тромболітиків:

- транзиторна ішемічна атака протягом 6 місяців;
- прийом оральних антикоагулянтів;
- вагітність або 1 тиждень після пологів;
- пункція великої, недоступної для притискання артерії;
- травматична серцево-легенева реанімація;
- рефрактерна гіпертензія (систолічний тиск вищий за 180 мм рт.ст.);
- прогресуюча хвороба печінки;
- інфекцій ендокардит;
- пептична виразка в стадії загострення.

Антикоагулянтна терапія

Профілактика тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ):

- у загальній хірургії (абдомінальні, торакальні, судинні, урологічні акушерські та гінекологічні, нейрохірургічні операції з помірним або високим ризиком ТЕУ);
- в ортопедичній хірургії та травматології;
- під час проведення гемодіалізу, гемосорбції, плазмаферезу;
- в акушерстві (випадки, що супроводжуються високим ризиком для матері та/або плода
- високий ризик ТЕУ у вагітних;
- імплантовані штучні клапани серця;
- не виношування вагітності при антифосфоліпідному синдромі
- у терапевтичних хворих з помірним і високим ризиком ТЕУ
- хронічні захворювання органів дихання з дихальною недостатністю;
- серцево-судинна недостатність
- тяжка інфекція
- злоякісні новоутворення та ін.
- у хворих з інфарктом міокарда із стійкою елевацією сегменту ST на ЕКГ, яким не проводилася тромболітична терапія

Антикоагулянтна терапія

Лікування:

- **тромбозів глибоких вен та тромбоемболії легеневої артерії**
- **гострого коронарного синдрому за наявності додаткових факторів ризику ТЕУ, ішемічного церебрального інсульту**
- **ГКС без стійкої елевації сегменту ST**

Показання до застосування непрямих антикоагулянтів:

Профілактика венозних тромбоемболій.
Лікування венозних тромбоемболій.
Лікування ТЕЛА.
Профілактика системних тромбоемболій:

- при миготливій аритмії;
- при вадах серця;
- при біопротезах клапанів серця;
  - в мітральній та аортальній позиції 3 місяця після вживляння;
  - біопротез в мітральній позиції та миготлива аритмія;
  - в мітральній та аортальній позиції за наявності додаткових факторів ризику тромбоутворення;
- при механічних протезах клапанів серця:
  - двостулкові клапани в аортальній позиції;
  - двостулкові клапани в аортальній позиції;
  - двостулкові або одностулкові клапани в
  - мітральній позиції;
  - механічні клапани та миготлива аритмія;
  - механічні клапани та додаткові фактори ризику;

Показання до застосування непрямих антикоагулянтів:

- Рецидивуючому тромбофлебіті
- Ризику ідіопатичного тромбозу при сімейній схильності до тромбозів

Вторинна профілактика інфаркту міокарду при наявності проти показів до застосування аспірину

Критична ішемія нижніх кінцівок

Профілактика ретромбозів після реконструктивних операцій на магістральних судинах

Профілактика тромбозів при антифосфоліпідному синдромі, вродженому та набутому дефіциті факторів згортання

Профілактика тромбозів на фоні хіміотерапії IV стадії раку молочної залози

Антитромбоцитарні препарати

Пероральні антиагреганті:

Ацетилсаліцилова кислота – блокатор циклооксигенази-1 та синтезу тромбоксану.

Тієнопіридіни: тіклопідін, клопідогрель – блокатори АДФ-рецепторів тромбоцитів.

Дипіридамол – інгібітор фосфодіестерази.

Препарати для внутрішньовенного застосування:

- абсиксимаб, ептифібатід, тирофібан – блокатори IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів.

ОСНОВНАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА: Antithrombotic Trialists' Collaboration1

- **Цель:**
  - **Изучить эффективность антитромботической терапии у пациентов с высоким риском тромботических событий**
- **обзор:**
  - **287 многоцентровых исследований:**
    - **135,000 пациентов сравнения антитроботических препаратов с плацебо**
    - **77,000 сравнительные отличия антитромботических препаратов**
- **Конечные точки:**
  - **«серьезные сосудистые события»: нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сосудистая смерть**

Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71–86.

Antithrombotic Trialists' Collaboration: эффективность антитромботической терапии при острых сосудистых событиях

категория **% снижения**

Острый инфаркт миокарда

Острый инсульт

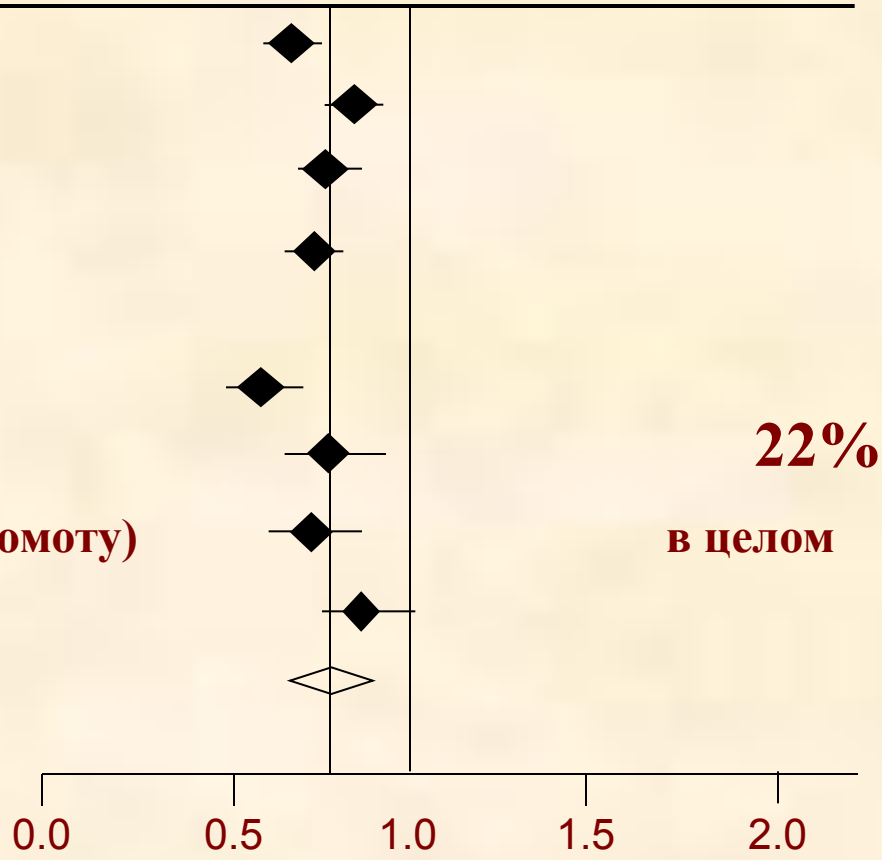
Первичный инфаркт миокарда

Первичный инсульт/ ТИА

Другие группы риска

- **ССЗ (вкл. НС и СН)**
- **ПАБ (вкл. перемежающую хромоту)**
- **Риск эмболии (вкл. ФП)**
- **Другие (вкл. диабет)**

Другие заболевания



22%

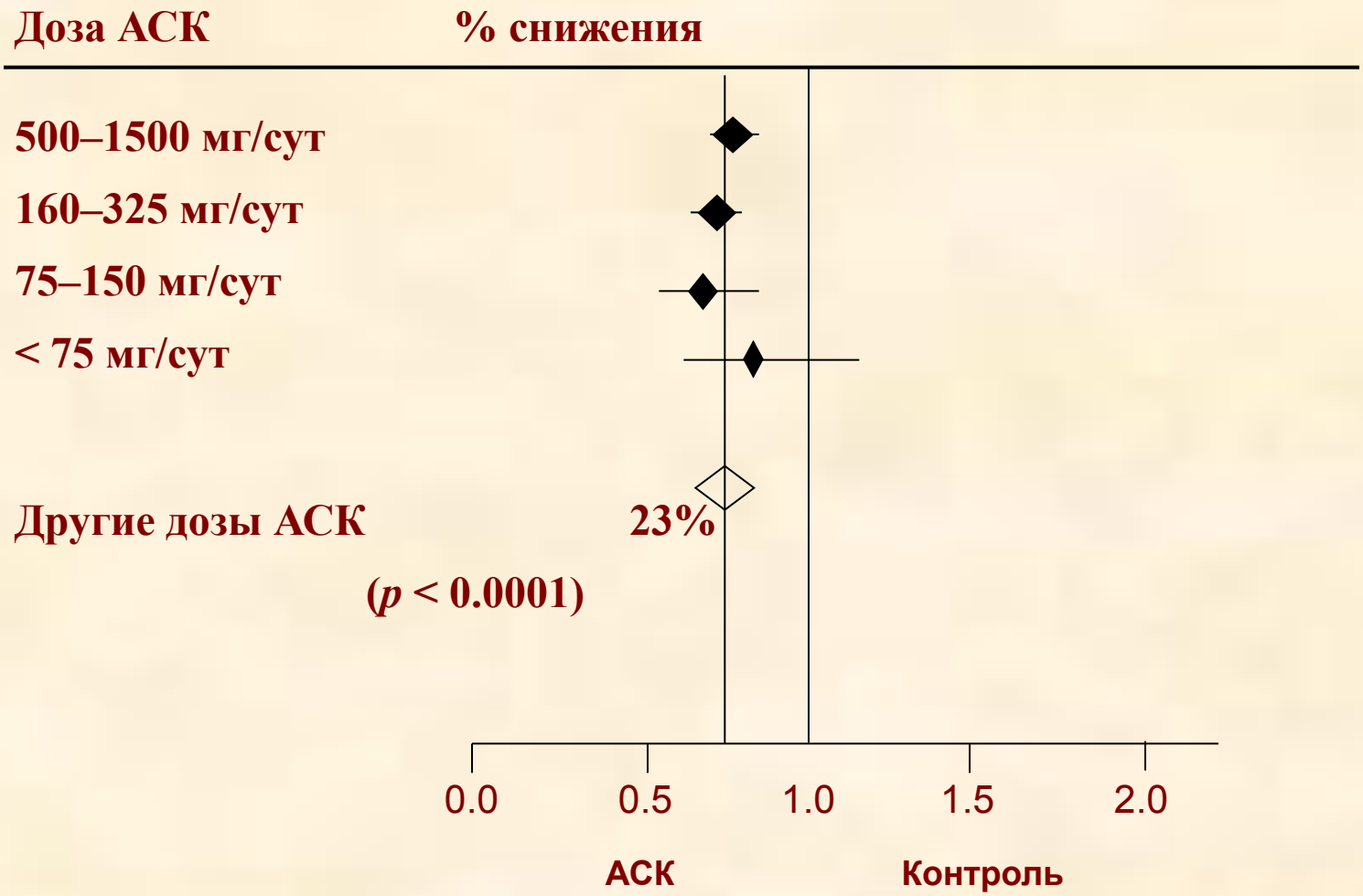
в целом

Антитромбоцитарные препараты **Контроль**

ССЗ – сердечно-сосуд.заб-ния; ПАБ – болезнь периферических артерий, ФП – фибрилляция предсердий

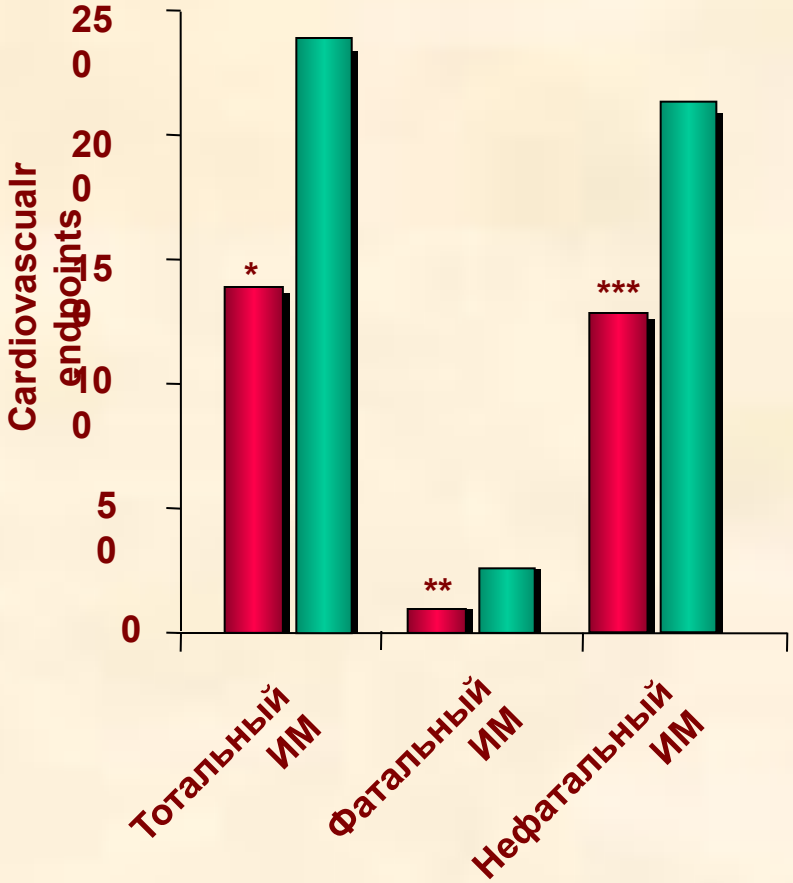
1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86.

Antithrombotic Trialists' Collaboration: эффективность низких АСК (75–150 мг)[1]



1. *Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71–86.*

Здоровые добровольцы 22071 человек суточная доза АСК 325 мг, 5 летнее наблюдение. Результаты: АСК уменьшает риск первичного инфаркта миокарда



Ас
к
Плацебо

*p=0.00001

**p=0.007

***p<0.00001

Прием АСК `обеспечивает доказанное снижение риска

Тотального ИМ на **44**%,

Нефатального ИМ на **41**%

ИМ = инфаркт миокарда

Physicians' Health Study Research Group. N Engl J Med 1989;321:129–35.

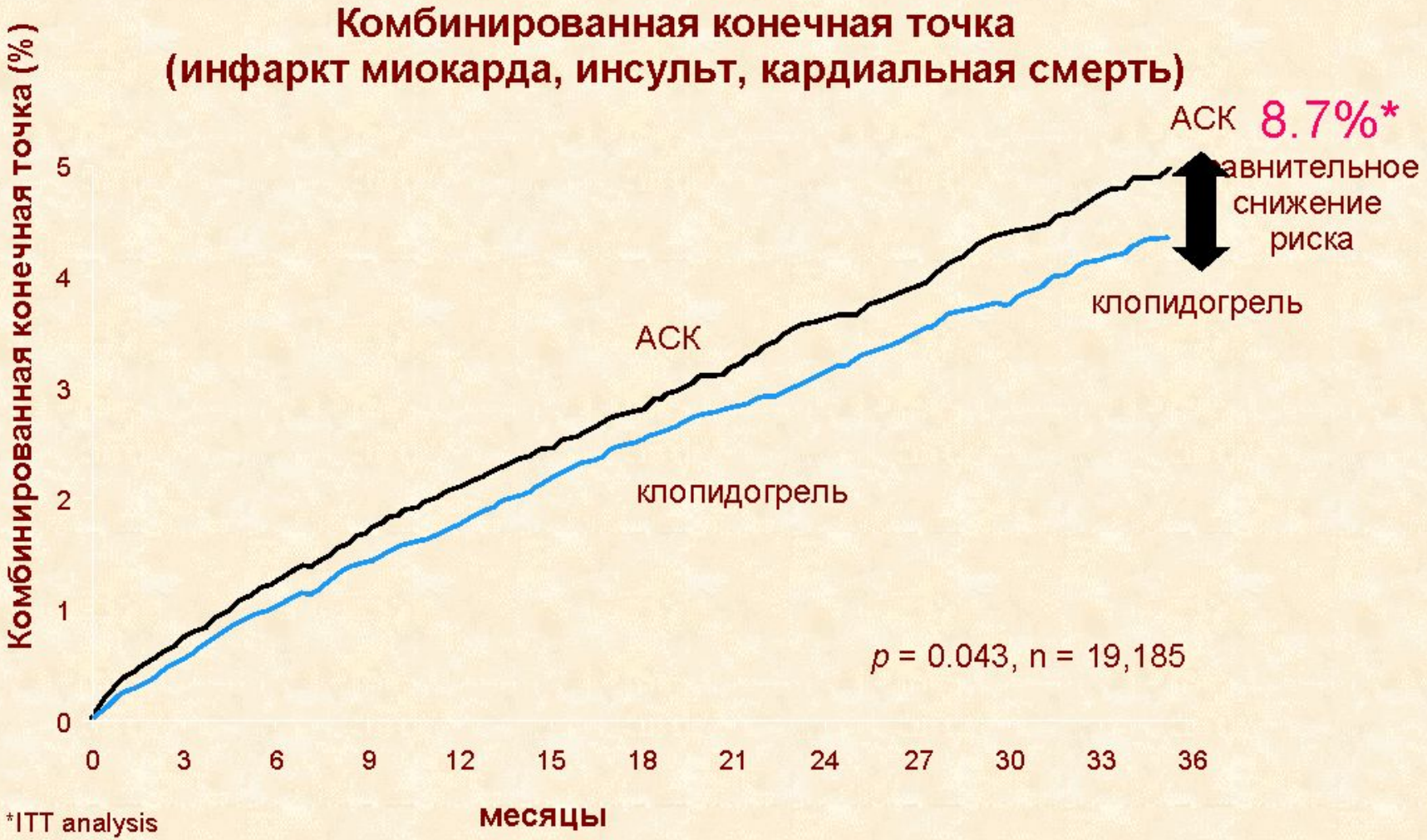
Исследование *Women‘s Health Study*

- **Дизайн исследования** – многоцентровое, рандомизированное, 10-летнее клиническое испытание низких доз Аспирина (100 мг через день) в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у 39876 исходно здоровых женщин в возрасте 45 лет и старше

Исследование *Women‘s Health Study*

- Аспирин достоверно снижает риск впервые развивающегося инсульта у женщин
- Низкие дозы Аспирина достоверно, на **17**% снижали риск впервые развивающегося инсульта у женщин 45 лет и старше (p=0,04)
- Риск ишемического инсульта снижался на **24**% (p=0,009), риск нефатального инсульта уменьшался на **19**% (p=0,02), риск транзиторных ишемических атак сокращался на **22**% (p=0,01) по сравнению с плацебо
- Риск геморрагического инсульта достоверно не увеличивался

CAPRIE: эффективность длительного применения клопидогреля в сравнении с АСК

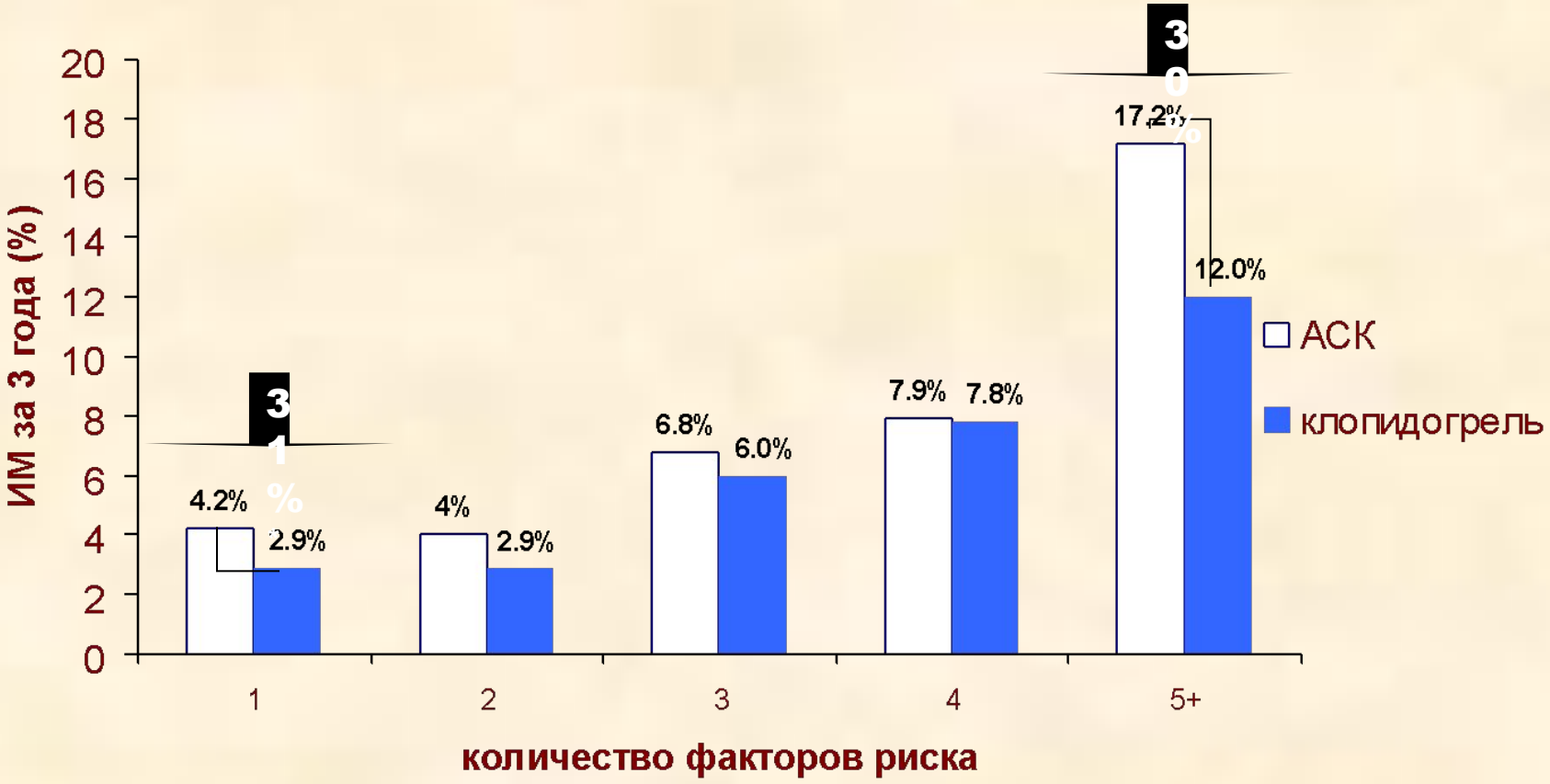


*ITT analysis

1. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–39.

CAPRIE: сравнительное применение клопидогреля у больных с низким и высоким риском развития острых сосудистых событий

Частота событий (острый нефатальный и фатальный ИМ)



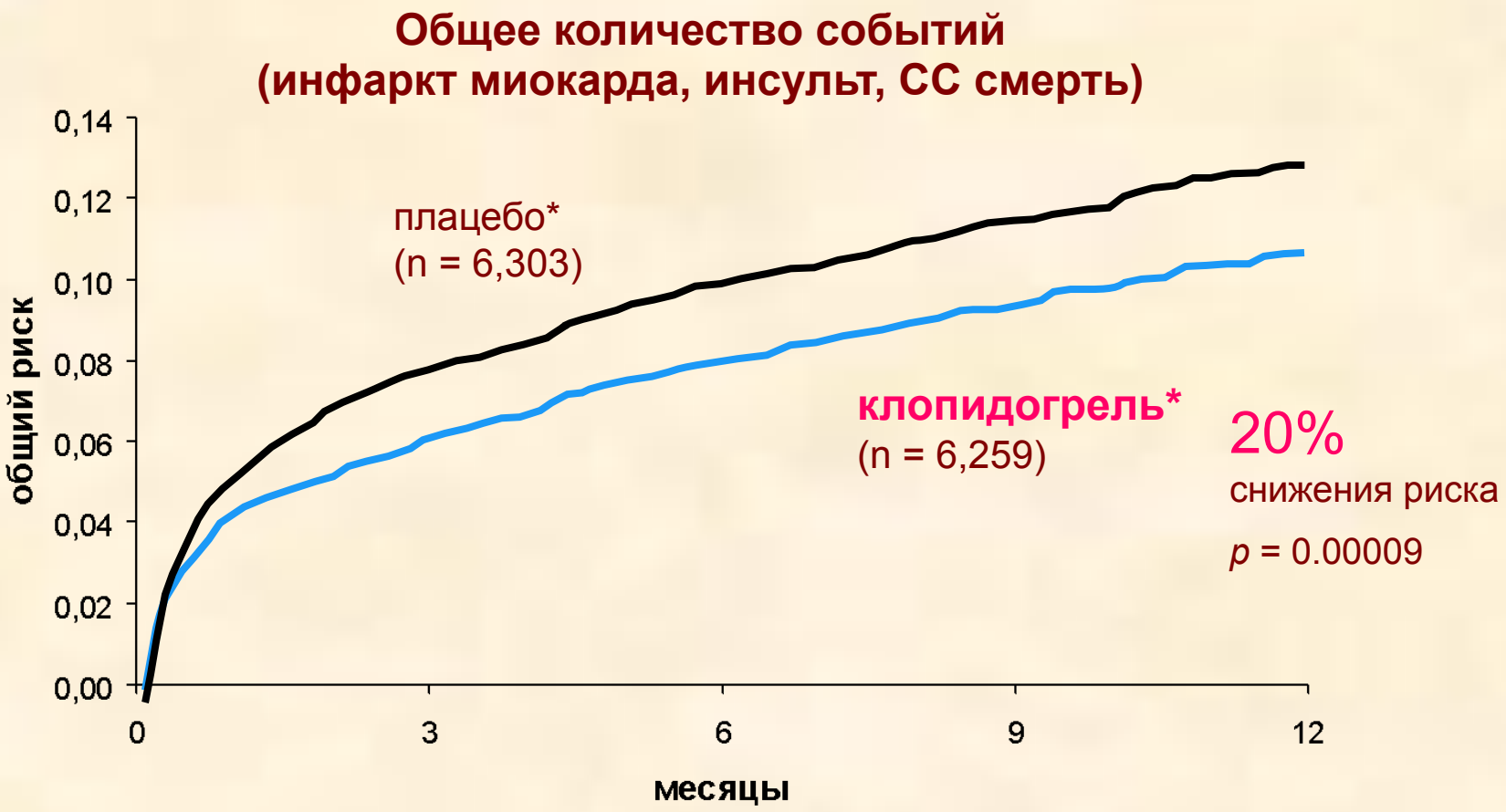
1. Cannon C. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (abstr suppl): 290A.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

ЛЕЧЕНИЕ	КОЛ-ВО ИССЛЕДОВ	КОЛ-ВО ПАЦИЕНТОВ	% СНИЖЕНИЯ РИСКА (ИМ, инсульт, сосудистая смерть)
Все исследования	195	144,051	**25**[1]
АСК	64	59,395	**23**[1]
Дипиридамол	15	5,430	**16**[1]
Тиклопидин	42	5,430	**32**[1]
Клопидогрель *	1	19,185	**30**[2]

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86. **2.** Fisher LD *et al*. *Am Heart J* 2001; 141: 26–32.

CURE: раннее и длительное применение клопидогреля[2]

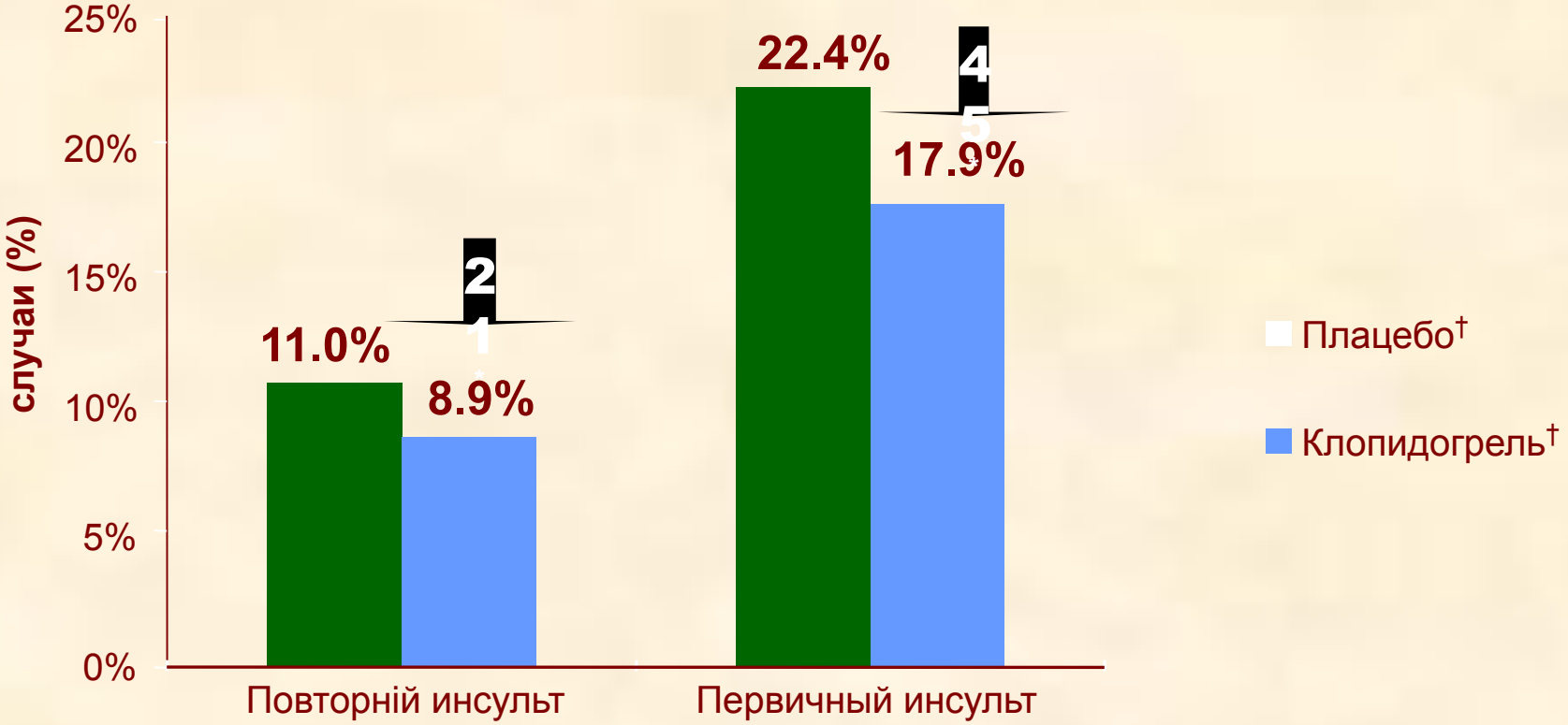


*On top of standard therapy (including ASA)

1. The CURE Trial Investigators. N Engl J Med 2001; 345: 494–502. 2. Data on file, 2002, p73 internal CSR-EFC 3307.

CURE: клопидогрель у больных с первичным инсультом

Частота событий (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть)



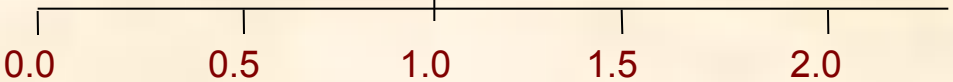
*количество предотвращенных случаев /1,000 пациентов в год

†на фоне стандартной рерапии (включая АСК)

1. Data on file, 2002, p87 internal CSR-EFC 3307.

Эффективность различных антитромботических средств в комбинации с АСК и АСК

Сравнение*	% снижения	*p* достоверность
Antithrombotic Trialists' Collaboration[1]		
Дипиридамол	6%	NS
Тиклопидин	20%	NS
GPIIb/IIIa-ингибиторы	19%	$p < 0.0001$
Всего	15%	$p < 0.0001$
CURE[2]		
Клопидогрель	20%	$p = 0.00009$[3]

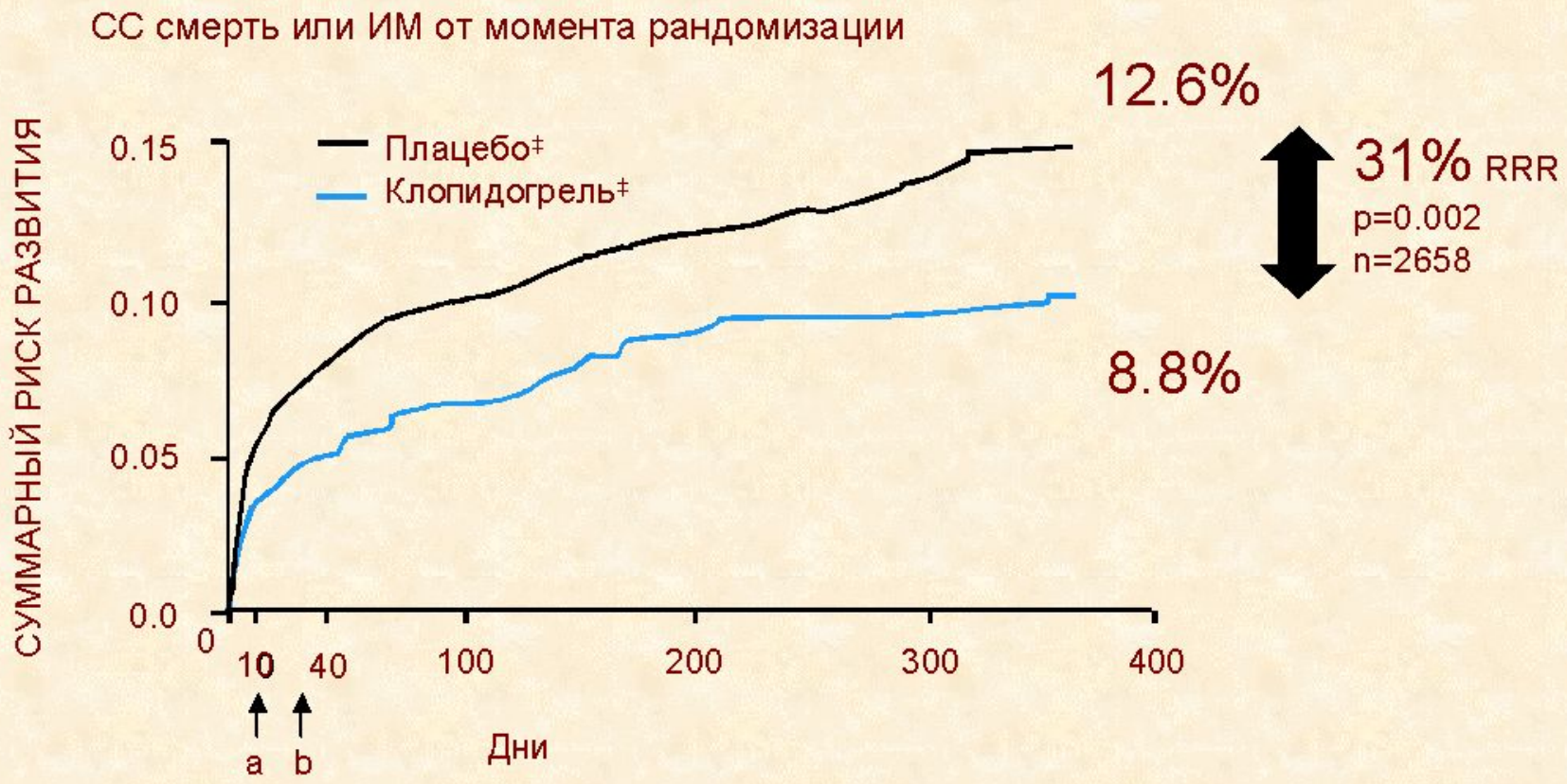


Комбинация с АСК **АСК**

*In combination with ASA vs ASA alone

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. BMJ 2002; 324: 71–86. 2. The CURE Trial Investigators. N Engl J Med 2001; 342: 494–502. 3. Clopidogrel Prescribing Information, US, 2002.

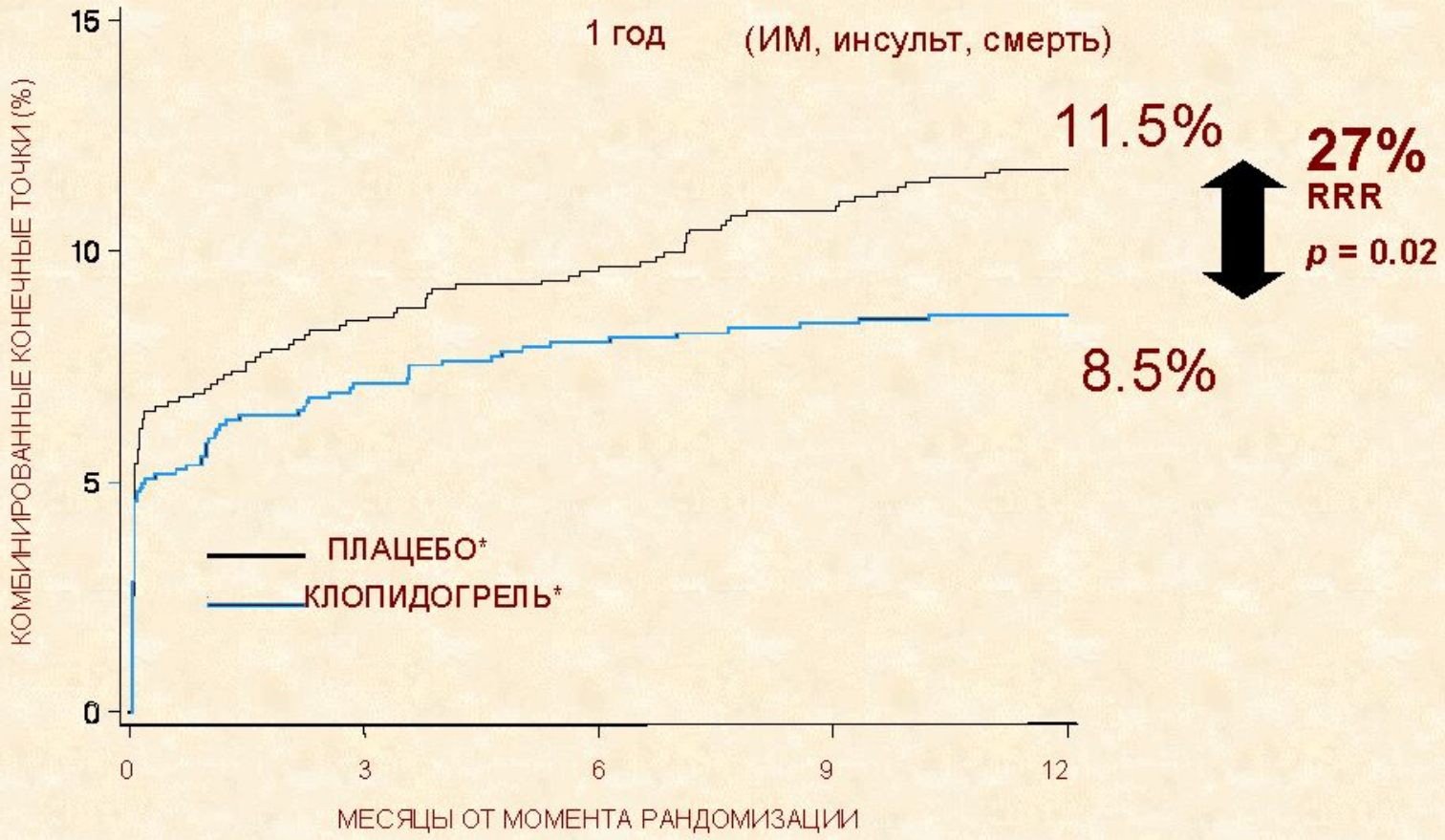
PCI-CURE –ЕФФЕКТИВНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНО ТЕРАПИИ КЛОПИДОГРЕЛЕМ



a = median time from randomization to PCI (10 days)
b = 30 days after median time of PCI
†up to 12 months ‡on top of standard therapy including ASA

The CURE Investigators. Lancet August 2001

CREDO-преимущество длительной терапии клопидогрелем при ЧТКА



* Standard therapy including ASA

JAMA, November 20, 2002 – Vol 288, No 19: 2411 – 2420

КРУПНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С КЛОПИДОГРЕЛЕМ

Study	Patients	Maximum follow-up	Number of patients	Status of study (data expected)
CAPRIE[1]	Stroke, MI or established PAD	36 months	19,185	Published *Lancet*, 1996
CLASSICS[2]	Coronary stenting	4 weeks	1,020	Published *Circulation*, 2000
CREDO[3]	Coronary stenting	12 months	2,116	Published *JAMA*, 2002
CURE[5]	Unstable angina or NQWMI	12 months	12,562	Published *N Engl J Med*, 2001
PCI-CURE*[6]	CURE patients undergoing PCI	12 months	2,658	Published *Lancet*, 2001
ACTIVE	Atrial fibrillation	36 months	~14,000	Planned (Q2 2006)
CAMPER	PAD (post-angioplasty)	12 months	~2,000	Ongoing (2005)
CASPAR	PAD plus bypass grafting	12 months	~1,600	Planned (2005)
CHARISMA	Coronary, cerebrovascular, PAD, or major risk factors	42 months	~15,200	Ongoing (Q3 2005)
COMMIT	Acute MI	4 weeks	~45,000	Ongoing (2005)
CLARITY	Acute MI	4 weeks	~2,200	Ongoing (Q2 2004)
MATCH	TIA or stroke	18 months	7,600	Ongoing (Q1 2004)

References

1. CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329–1339
2. Bertrand NE *et al. Circulation* 2000; 102: 624–629
3. Steinhubl S *et al. JAMA* 2002; 288(19): 2411–242
4. The CURE Trial Investigators. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502
5. Mehta SR *et al. Lancet* 2001; 358: 527–533

* PCI-CURE is a sub-study of the CURE study
TIA = Transient ischemic attack
MI = Myocardial infarction
NQWMI = Non-Q wave myocardial infarction
PAD = Peripheral arterial disease
PCI = Percutaneous coronary intervention

Antithrombotic Trialists' Collaboration: выводы (I)

- Антитромботическая терапия должна обязательно назначаться всем пациентам с высоким риском сосудистых событий
- Антитромботическая терапия снижает количество острых сосудистых событий у широкого контингента лиц с высоким риском их развития:
  - Острый повторный инфаркт миокарда и ОНМК
  - Первичный инфаркт миокарда и ОНМК
  - Болезни коронарных артерий
  - Болезни периферических сосудов
  - При высоком риске эмболий (фибрилляция предсердий)
  - Других факторах риска (диабет)[1]

- Антитромботические препараты должны применяться длительно

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86. **2.** Braunwald E *et al*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970–1062. **3.** Bertrand ME *et al*. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406–32.

Antithrombotic Trialists' Collaboration: выводы (II)

- Низкая доза АСК (75–150 мг в сутки) более эффективна при длительном использовании, чем высокие дозы

- Антагонисты АДФ-рецепторов показывают более высокую чем АСК в отдельных группах пациентов[1,2]

- Дополнительное к АСК применение других групп антиагрегантов(таких как клопидогрель, блокаторы рецепторов тромбоцитов GPIIb/IIa) оказывают дополнительный положительный эффект для снижения риска развития острых сосудистых событий

*

1. Antithrombotic Trialists' Collaboration. *BMJ* 2002; 324: 71–86. **2.** Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81–106.

Рабочая группа по составлению Украинского консенсуса «Тромбозы в клинической практике» выражает огромную благодарность фирме

Sanofi-Aventis

в лице генерального директора представительства
Яцишина Анатолия Алексеевича,
медицинского директора
Мощича Владимира Петровича
Педько Владимира Николаевича

за помощь и поддержку в работе над Консенсусом и проведении Международных конференций «Тромбозы в клинической практике»