

# Об адекватности профилактики тромбозов и тромбоэмболий

**Шписман М.Н.**

*зав.кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК  
и ППС СибГМУ*



VTE coalition in partnership with GSK

# От Руководств к ежедневной практике

## В теории:

Распространение рекомендаций,  
Основанных на принципах  
доказательств



Информированное согласие  
Улучшение исходов пациентов

## В реальности:



**Все еще пробел!**

## Потенциальные препятствия:

Недостаток **информированности** о рекомендациях

Недостаток **подробных знаний** о рекомендациях

Недостаток **времени** для внедрения рекомендаций

**Время** затраченное для изменения протокола в госпитале

**Негативное отношение** к рекомендациям

VTE coalition in partnership with GSK

# Почему существует несоответствие на практике с Рекомендациями?

## Зависящие от

- ВТЭО не считаются проблемой
- Заболевание «золушка» (вторичная проблема)
- Недостаток информированности о рекомендациях/исследованиях
- Мнение о недостаточной эффективности тромبو профилактики
- Использование суррогатных конечных точек в сравнении с исходами
- Недостаток веры в собственные силы
- Озабоченность о риске кровотечений
- Осознанные сложности оценки риска
- Недостаточно определены/гетерогенны группы пациентов

## Зависящие от рекомендаций

- Трудности/неудобство использования
- Громоздкость
- Неясность, отсутствие согласия в рекомендациях
- Более сложно изменить существующий порядок, чем добавить еще одно положение
- Лабильность рекомендаций

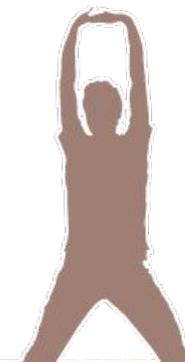
## Связанные с окружением

- Ограничение во времени
- Недостаток персонала
- Недостаток ресурсов/материалов
- Озабоченность по поводу стоимости
- Плохое возмещение
- Ответственное отношение

VTE coalition in partnership with GSK

# Что такое регистр?

- Регистр – это наблюдательное исследование по оценке заданных исходов для популяции, обозначенных как специфическое заболевание, состояние либо воздействие, с предназначенными научными, клиническими либо стратегическими целями
- Данные могут собираться непосредственно у врачей и/или пациентов
- Регистры могут проводиться с использованием существующих данных, сбора новых данных или комбинации обоих методов



# В чем отличие регистров от клинических исследований?

## Регистры

- Очень большое количество пациентов
- Врач назначает лечение пациенту
- Нет критериев исключения
- Широкое использование
- Основано на гипотезе
- Оценка в реальном времени объединенных исходов

## Рандомизированные контролируемые исследования

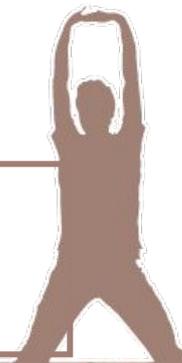
- Небольшое количество пациентов
- Лечение назначается путем рандомизации – позволяет избежать пристрастности
- Специфичные критерии исключения
- Оценка сфокусирована на клинических конечных точках эффективности и безопасности
- Обычно длительный период времени до окончательного анализа – 4–5 лет



# Зачем нужны регистры?

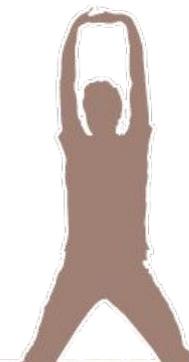
- Рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ):
  - Не всегда отражают реальную мировую клиническую практику и клинические исходы
  - Не могут обязательно братья в расчет применительно к подгруппам, не исследованным в РКИ (например, исключены такие пациенты, как пожилые или беременные женщины)
  - Не отвечают на вопросы практической врачебной деятельности и ее результатов
- Данные, полученные в регистрах, **дополняют** РКИ:
  - Обеспечивая доказательность эффективности лечения в популяции, наиболее полно отображая обычную клиническую практику
  - Влияя на деятельность врача и на исходы лечения

ВТЭО **возникают наиболее часто** в 'реальной мировой' популяции, чем у пациентов, выбираемых для РКИ



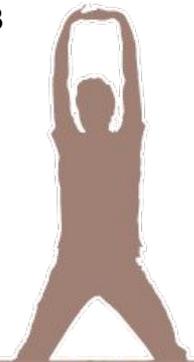
# Последние проспективные ВТЭО Регистры

- **RIETE**
  - Пациенты с подтвержденными ВТЭО (медицинские и хирургические)
- **GLORY**
  - Пациенты, подвергшиеся большим ортопедическим операциям
- **@RISTOS**
  - Пациенты, подвергшиеся операциям по поводу рака
- **ENDORSE**
  - Пациенты с риском развития ВТЭО, поступающие в терапевтические и хирургические отделения



# RIETE регистр ([www.riete.org](http://www.riete.org))

- Проспективный, происходящий в настоящее время, международный регистр, начало в мае 2001г.
- 5 стран (133 стационара):
  - Испания, Франция, Италия, Израиль и Бразилия
- 28058 пациентов с подтвержденными симптоматическими ВТЭО
  - 3469 послеоперационных случаев (13%)
- Предоставляет данные:
  - демографические
  - Характеристики и динамику ВТЭО
  - Факторы риска
  - Использование профилактики
  - Клинические исходы в течение периода наблюдения до 3 месяцев



RIETE = Registro informatizado de la enfermedad tromboembólica

# RIETE: послеоперационные ВТЭО в различных хирургических группах



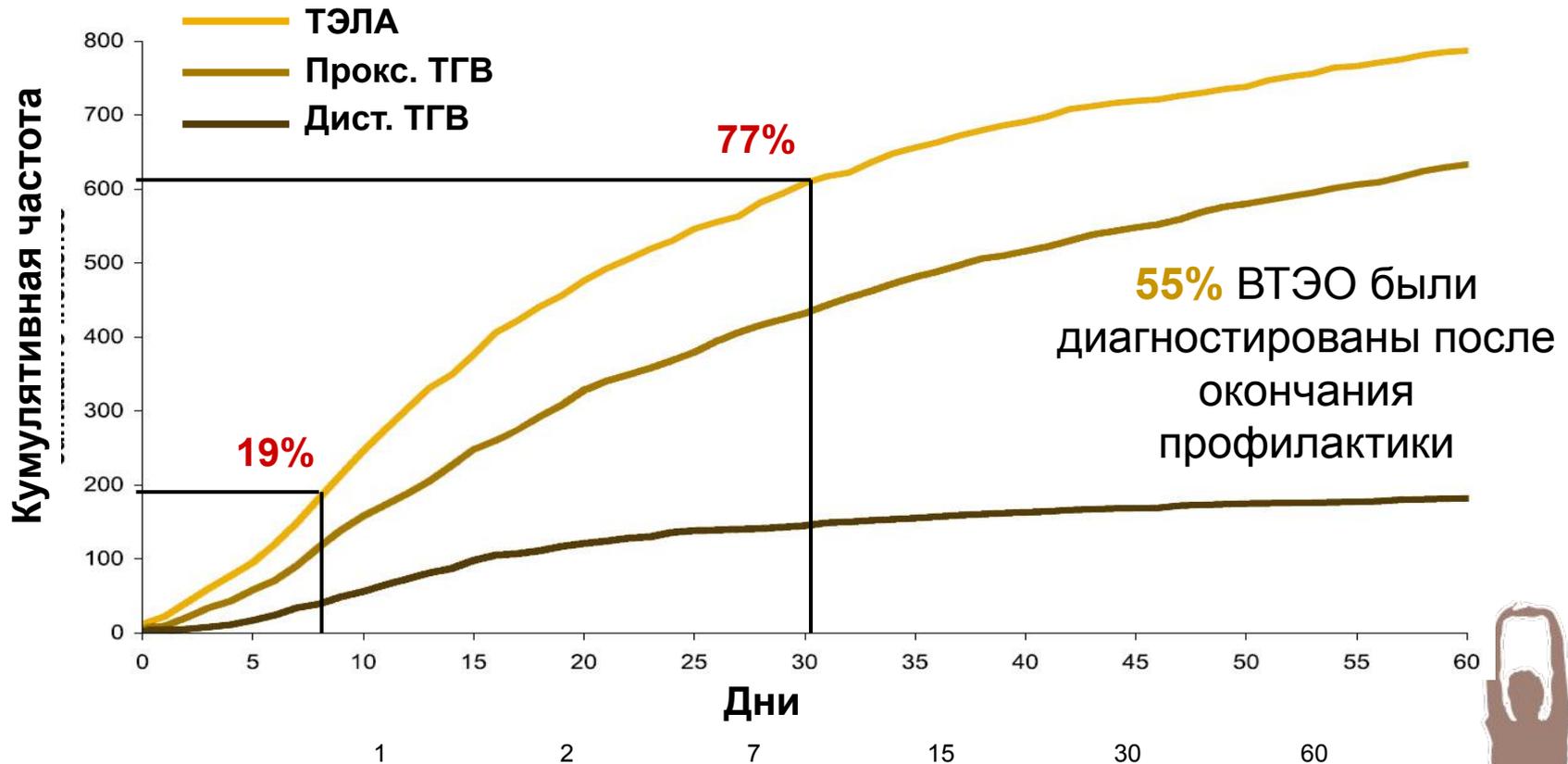
12% всех случаев симптоматических ВТЭО были послеоперационными

Тип хирургии	N	Пациенты с профилактикой	Средняя доза НМГ (МЕ/д)	Средняя длительность НМГ (дни)	ТГВ	ТЭЛА	Смерть к 3 месяцам
Перелом бедра	248	236 (95%)	4.2	21.5	122 (49%)	126 (51%)	33 (13%)
Протезирование бедра	264	249 (94%)	4.2	20.7	144 (55%)	120 (45%)	16 (6%)
Протезирование колена	246	241 (98%)	4.1	17.6	122 (50%)	124 (50%)	2 (1%)
Другая ортопедическая хирургия	431	329 (76%)	4.0	21.3	211 (49%)	220 (51%)	9 (2%)
Онкологическая хирургия	436	328 (75%)	3.3	13.5	226 (52%)	210 (48%)	52 (12%)
Абдоминальная	463	291 (63%)	3.3	12.1	237 (51%)	226 (49%)	21 (5%)
Мочеполовая	301	157 (52%)	3.3	9.1	143 (48%)	158 (52%)	12 (4%)
Нейрохирургия	253	96 (38%)	3.8	13.3	129 (51%)	124 (49%)	17 (7%)
Артериальная хирургия	73	51 (70%)	3.2	12.1	35 (51%)	36 (49%)	10 (14%)
Хирургия варикозных вен	100	35 (35%)	3.7	11.6	41 (41%)	59 (59%)	1 (1%)
Другие вмешательства	441	150 (34%)	3.6	12.5	209 (47%)	232 (53%)	18 (4%)
<b>Всего</b>	<b>3256</b>	<b>2163 (66%)</b>	<b>3.8</b>	<b>16.3</b>	<b>1621 (50%)</b>	<b>1635 (50%)</b>	<b>19 (6%)</b>

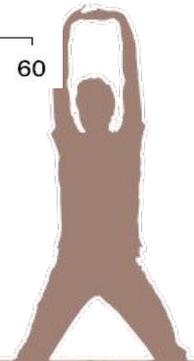
# RIETE: Режимы профилактики у 1602 пациентов с послеоперационными клиническими ВТЭО

	Большая ортопедическая хирургия	Онкологическая хирургия	ОР или значение <i>P</i>
<b>Пациенты</b>	393 (25%)	207 (13%)	
<b>Профилактика</b>			
Да	376 (96%)	157 (76%)	7.0 (3.9–1.3) <i>p</i> < 0.001
длительность (дни)	17 ± 9.6	13 ± 8.9	<i>p</i> < 0.001
<b>режим назначения</b>			
Время до ВТЭО	22 ± 16	24 ± 16	<i>p</i> = NS
первые 15 дней	184 (47%)	85 (41%)	1.3 (0.9–1.8)
первые 30 дней	279 (71%)	137 (66%)	1.2 (0.9–1.8)

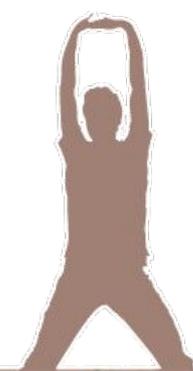
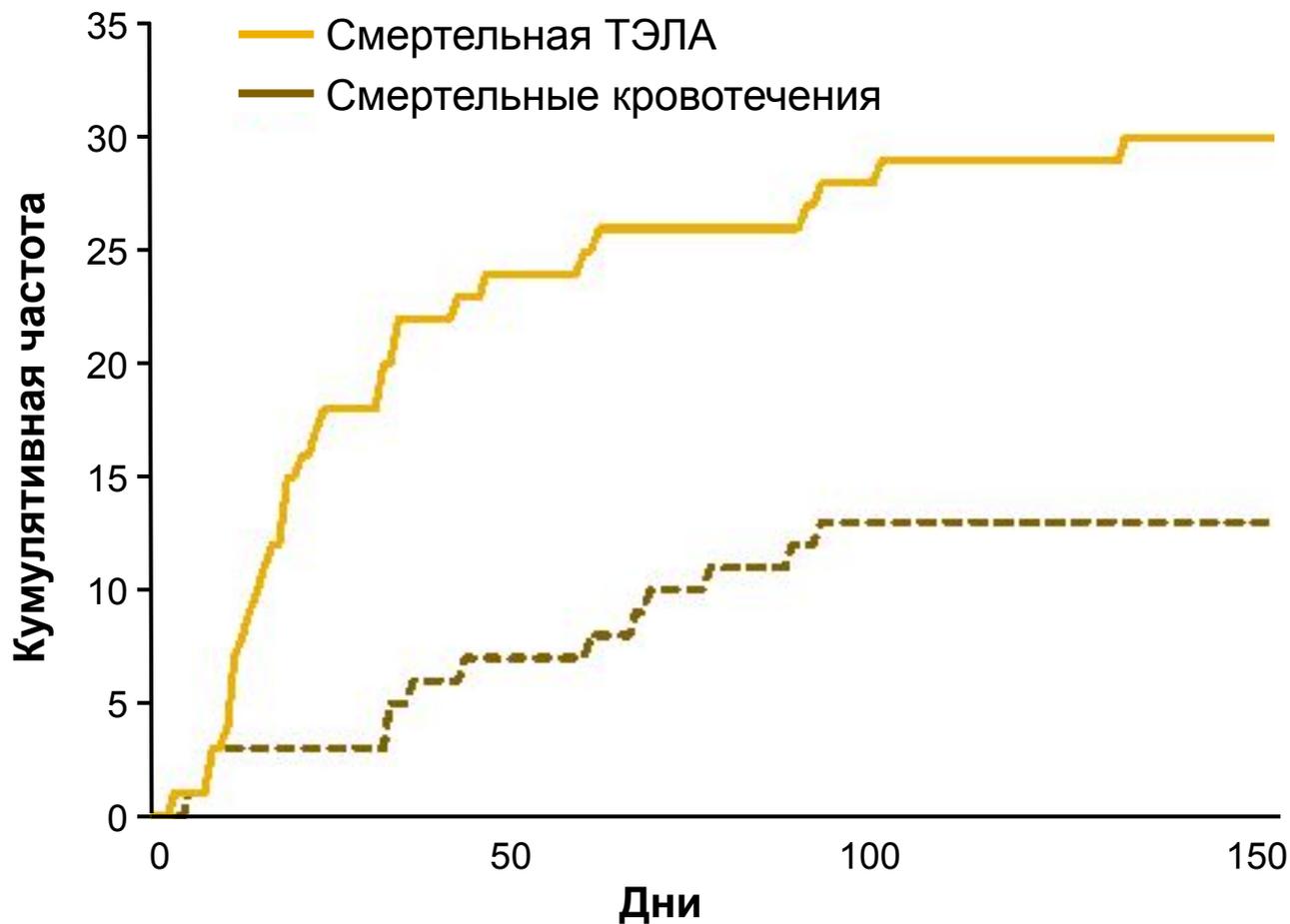
# RIETE: динамика и клиническое появление п/операционных ВТЭО



Клиническая ТЭЛА	22 (2.8%)	41 (5.2%)	149 (19%)	376 (48%)	608 (77%)	787 (100%)
Проксимальные ТГВ	9 (1.4%)	21 (3.3%)	91 (14%)	248 (39%)	432 (68%)	633 (100%)
Дистальные ТГВ	2 (1.1%)	5 (2.7%)	34 (19%)	98 (54%)	145 (80%)	182 (100%)



# Кумулятивная частота смертельной ТЭЛА и смертельных кровотечений после хирургии



## RIETE: Основные результаты

- В общем, только две трети пациентов с п/операционными ВТЭО получали профилактику НМГ
- Один из четырех пациентов с п/операционными ВТЭО после онкохирургических операций не получил никакой профилактики
- Использование профилактики недопустимо низкое в урологии, гинекологии и нейрохирургии
- Не смотря на средний интервал между онкологической операцией и диагностикой ВТЭО в 24 дня, средняя длительность профилактики была 14 дней
- У более половины пациентов, развивших п/операционные ВТЭО, профилактика была прекращена



# GLORY (Global orthopaedic registry)

## Глобальный ортопедический регистр

- Проспективный международный регистр, с июня 2001г. по декабрь 2004г.
- 13 стран (100 стационаров):
  - Австралия, Бразилия, Болгария, Канада, Колумбия, Германия, Италия, Япония, Польша, Испания, Турция, Великобритания и США
  - 15020 пациентов, подвергшихся большим ортопедическим операциям (тотальное протезирование тазобедренного сустава (ПТБС) и протезирование коленного сустава (ПКС))
- Представлены данные:
  - Характеристика пациентов и операционных особенностей
  - Использование профилактики
  - Частота симптоматических ВТЭО в течение 3 месяцев после операции
  - Время появления ВТЭО и длительность профилактики



# GLORY: Клинически выявленные ВТЭО

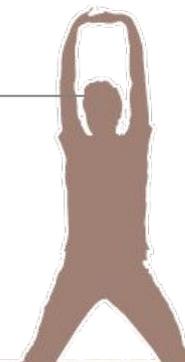
Появление ВТЭО	ПТБС N = 6695	ПКС N = 8325
ТГВ госпитальные	40 (0.6%)	113 (1.4%)
ТЭЛА госпитальная	7 (0.1%)	24 (0.3%)
ВТЭО госпитальные (ТГВ±ТЭЛА)	46 (0.7%)	136 (1.6%)
ТГВ после выписки	49 (1.0%)	38 (0.7%)
ТЭЛА после выписки	6 (0.1%)	13 (0.2%)
ВТЭО после выписки (ТГВ±ТЭЛА)	55 (1.1%)	49 (0.9%)
<b>ВТЭО госпитальные и после выписки*</b>	<b>91 (1.8%)</b>	<b>147 (2.7%)</b>

\*основано на 70% всех случаев в течение 3 или 12-мес. периода наблюдения

# Регистр Северной Америки при хирургии тазобедренного и коленного суставов

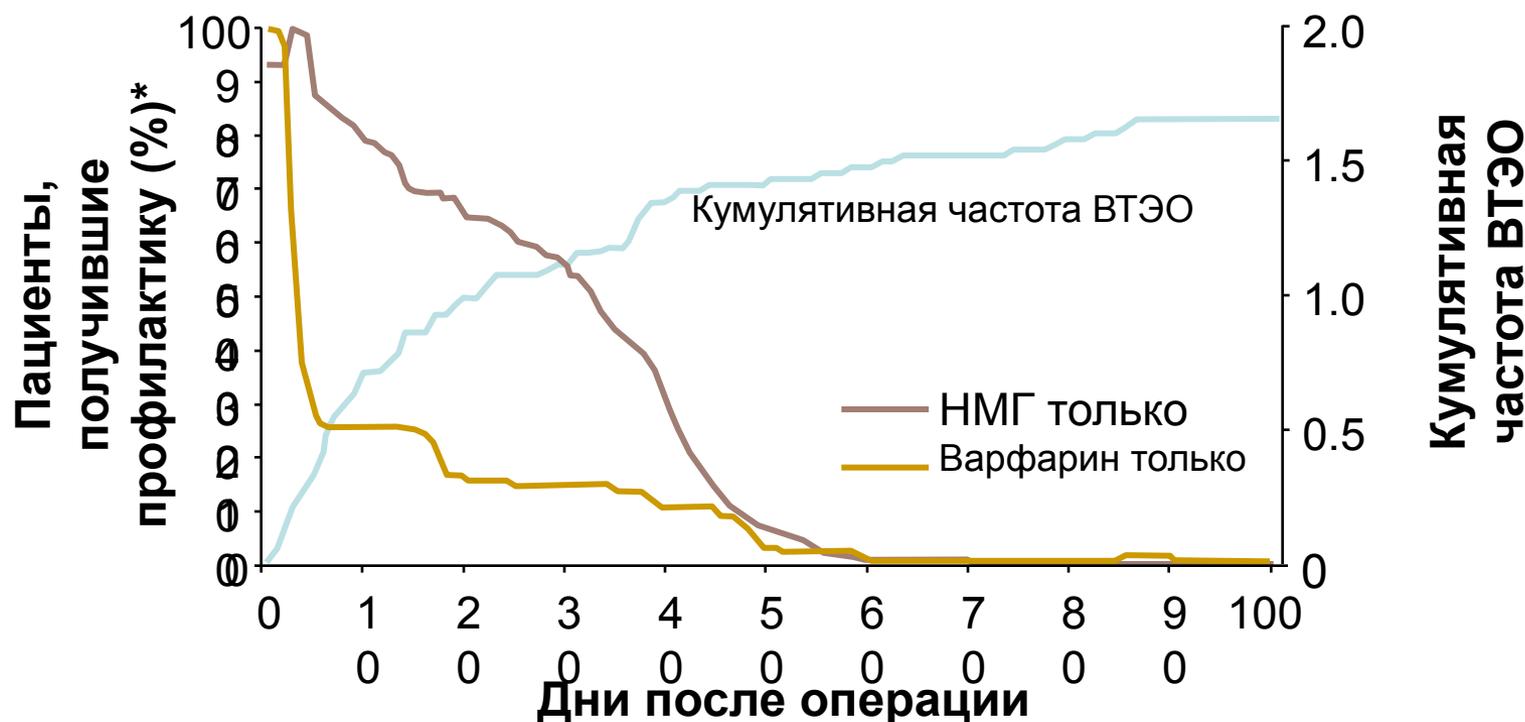
## Методики при профилактике ВТЭО

Метод	ПТБС	ПКС
Эластичные чулки	61%	58%
Варфарин	56%	53%
НМГ	38%	40%
Перемежающаяся компрессия	35%	32%
Аспирин	4%	7%

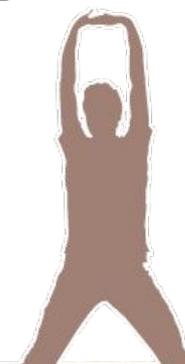


# Время проведения профилактики в сравнении с кумулятивной частотой ВТЭО при ПТБС

Тип профилактики: только НМГ или только варфарин

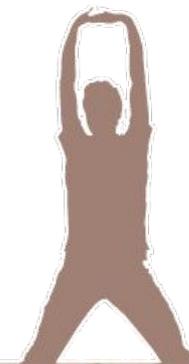


\*Сравнение с использованием профилактики в день, когда большинство пациентов ее получали



# GLORY: Основные выводы

- Риск ВТЭО после больших ортопедических операций продолжался больше обычного периода госпитализации
- Средний интервал между операцией и ВТЭО составлял 21.5 дня для ПТБС и 9.7 для ПКС
- Большинство пациентов получали варфарин и механическую профилактику в США, в то время как в основном в мире предпочтение отдавалось НМГ
- Одна треть пациентов не получали соответствующую профилактику относительно времени начала назначения и длительности
- Современная практика должна быть пересмотрена для улучшения профилактики в ортопедической хирургии



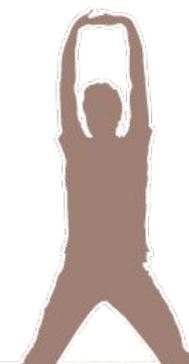
# Проект @RISTOS

- Проспективное, наблюдательное исследование в онкологической хирургии
- Страна:
  - Италия (31 хирургических отделения)
- 2373 пациента при абдоминальных, торакальных, гинекологических и урологических операциях по поводу рака
- Представлены данные:
  - Характеристика пациентов и операционных деталей
  - Частота симптоматических ВТЭО в течение 30 дней после операции
  - Факторы риска
  - Использование профилактики



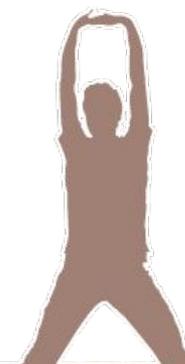
# @RISTOS: п/операционные ВТЭО у пациентов с раком

- **2373** пациента, оперированных по поводу рака (общая, гинекологическая и урологическая хирургия)
- Частота симптоматических ВТЭО до 30 дня  $\pm$  5 дней
  - Все ВТЭО 2.1%
  - Изолированные ТГВ 0.42%
  - Нефатальная ТЭЛА 0.88%
- Общая смертность: 1.72%
  - ВТЭО 46% (одна треть в хирургии таза)
  - Прогрессия болезни 12%
  - Кровотечения 7%



# @RISTOS: прогностические факторы риска п/операционных ВТЭО

	ОР	ДИ 95%
Предшествующие ВТЭО	6.0	2.1–16.8
Анестезия >2 ч	4.5	1.1–19
Стадия прогрессирования опухоли	4.4	2.5–7.8
Постельный режим >4 дней	2.7	1.4–5.2
Возраст >60 years	2.6	1.2–5.7



# @RISTOS: профилактика в онкохирургии

- Профилактика проводится у 82% пациентов
- НМГ применяются у 75% пациентов (начало профилактики предоперационно у 71%)
- Физические методы используются у 10%
- Профилактика после выписки у **30%**
- Время назначения профилактики ВТЭО
  - Среднее время возникновения 17.2 дня после операции
  - После прекращения профилактики 24%
  - >21 дней после операции 40%



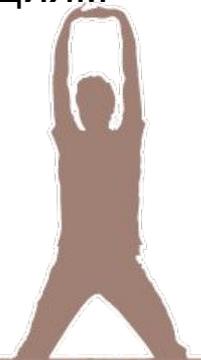
# @RISTOS: Основные выводы

- ВТЭО остаются основными осложнением в онкохирургии
- ТЭЛА является главной причиной смерти во время первых 30 дней после операции
- Возраст >60, предшествующие ВТЭО, прогрессия рака, длительность анестезии и постельный режим являются независимыми предикторами послеоперационных ВТЭО
- Высокий риск развития поздних послеоперационных событий предполагает необходимость продленной профилактики после выписки пациента из стационара

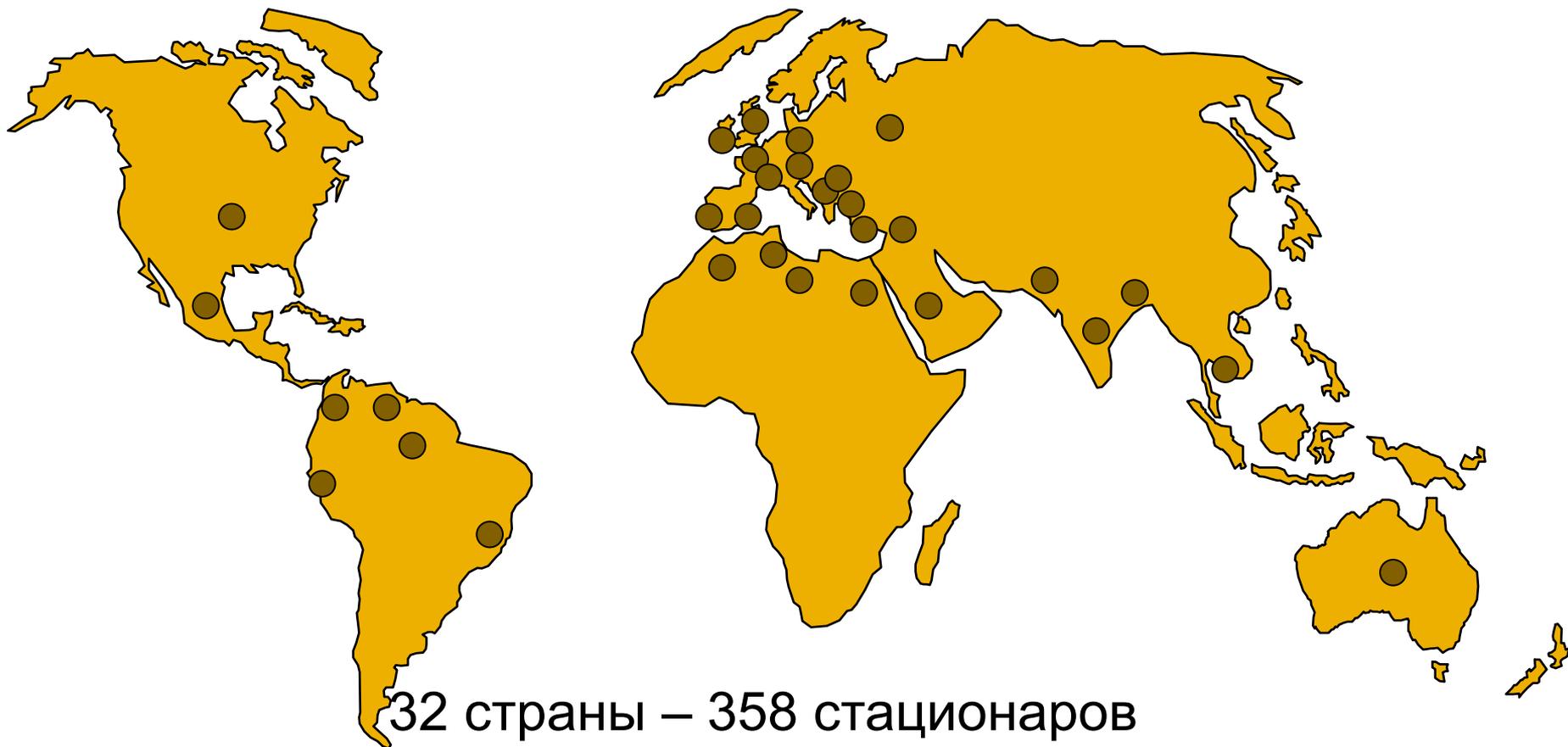


# Регистр ENDORSE

- Международное одномоментное поперечное углубленное исследование
- 32 страны (358 стационара)
- 68183 взрослых пациента, поступивших в терапевтические (37356) и хирургические (30827) отделения
- Представлены данные:
  - По пациентам и операциям
  - Факторам риска и общем риске ВТЭО согласно рекомендациям АССР 2004
  - Использование соответствующей профилактики согласно АССР
  - Нет данных по клиническим исходам



# ENDORSE: всемирное исследование



Первый пациент включен 2 августа 2006г.

Последний пациент включен 4 января 2007г.

В среднем в исследование включались пациенты, находящиеся 8 дней в стационаре

# ENDORSE: пациенты с риском ВТЭО и получающие профилактику в соответствии с рекомендациями с АССР

Первичные цели

52% с риском ВТЭО

**Всего**  
(N = 68163)

50% получили рекомендованную АССР профилактику

Вторичные цели

**Хирургические**

**Медицинские пациенты**

**пациенты (n = 30827)**

**(n = 37356)**

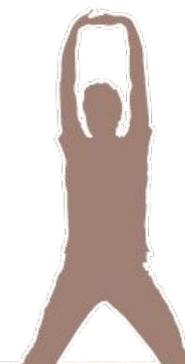
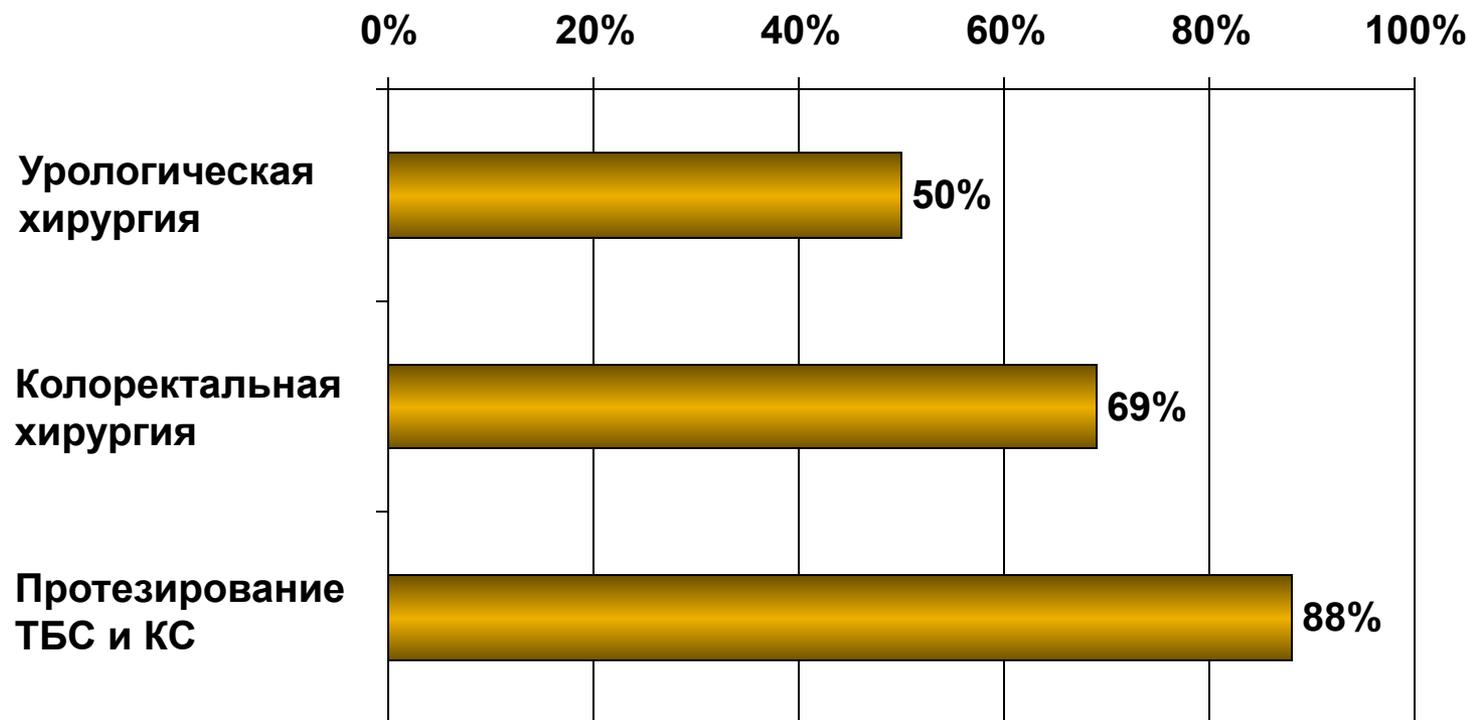
64% с риском ВТЭО

42% с риском ВТЭО

59% пациентов получили рекомендованную АССР профилактику

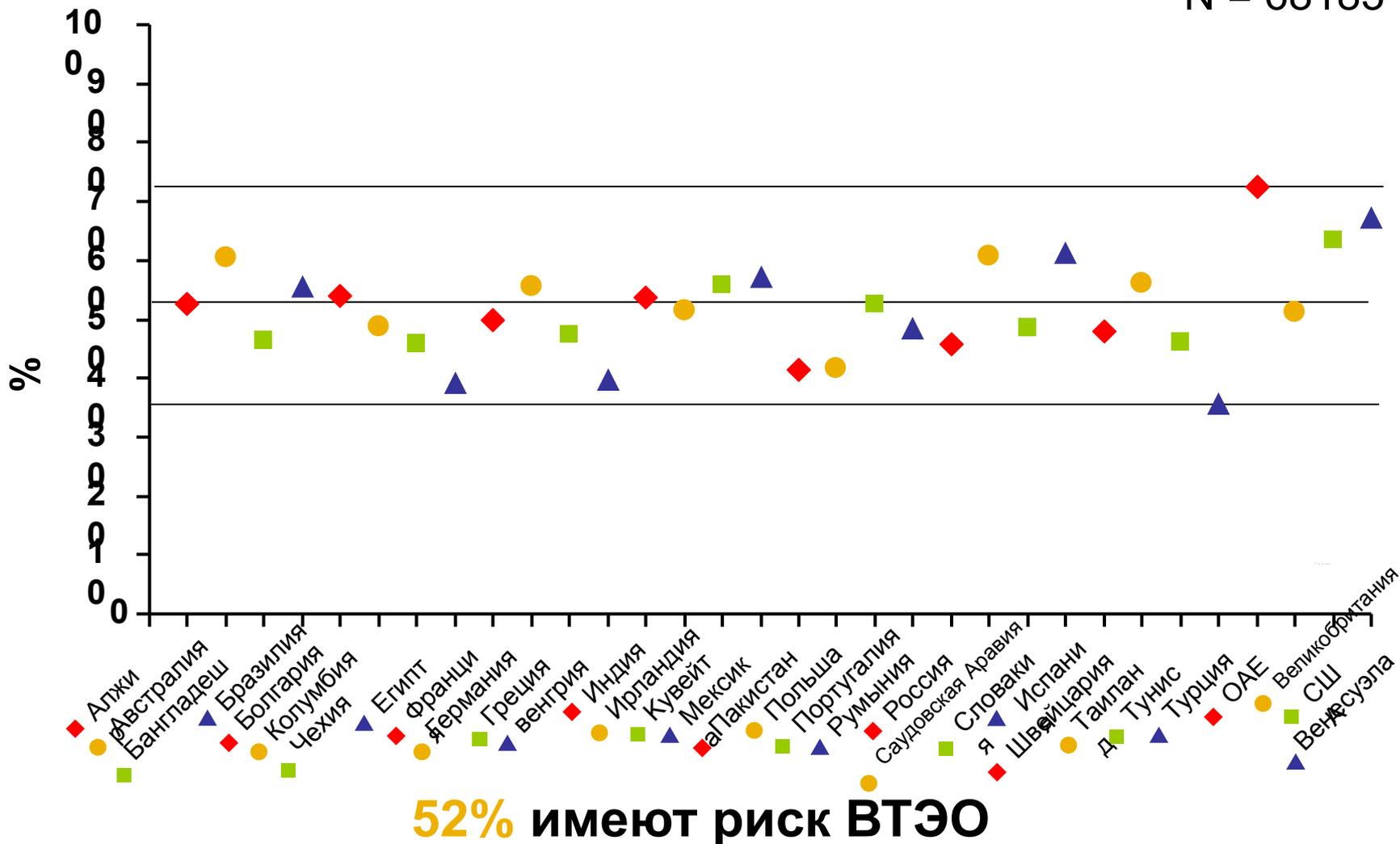
48% пациентов получили рекомендованную АССР профилактику

# ENDORSE: использование профилактики, рекомендованной ACCP, у хирургических пациентов с риском

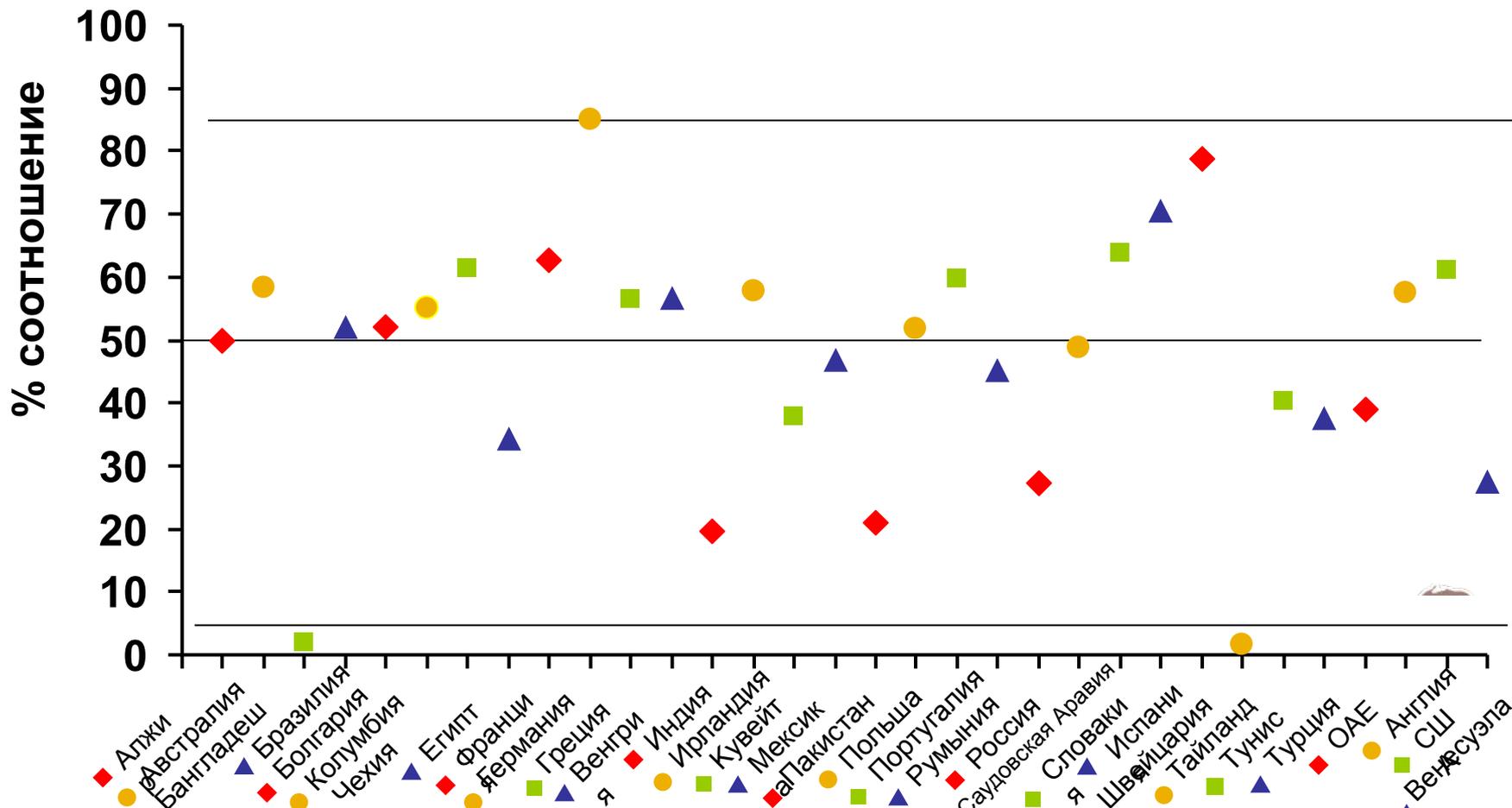


# Пациенты с риском ВТЭО в разных странах

N = 68183



# ENDORSE: АССР рекомендованная профилактика в странах у пациентов с риском ВТЭО



**50% получали адекватную профилактику ВТЭО**

# ENDORSE: основные результаты

- Впервые мировая оценка риска ВТЭО и используемой профилактики в большом количестве стран и лечебных учреждений
- Потенциальный риск ВТЭО является всеобщим для пациентов, поступающих в стационар в острой стадии заболевания
  - 64% хирургических пациентов
  - 42% медицинских пациентов
- Профилактика недостаточно используется у половины пациентов с риском
- Существуют широкие различия в качестве проводимой профилактики в разных странах
- Медицинские стратегии, используемые в стационарах, должны быть внедрены для оценки пациентов с риском ВТЭО с целью улучшения профилактики



# Проводимые в настоящее время регистры ВТЭО

**RIETE:** проспективный международный регистр проводится для сбора данных характеристик пациентов, исходов ВТЭО и видов профилактики

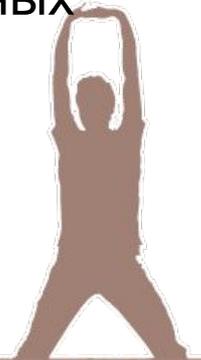
**IMPROVE:** (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism)<sup>1</sup> международный медицинский регистр по профилактике венозного тромбоза

это проводящийся в настоящее время наблюдательный регистр по оценке рутинной тромбопрофилактики у медицинских пациентов в острой стадии заболевания

**PERCEIVE:** (Prospective Registry of Cancer and Events Involving Venous Thromboembolism)<sup>2</sup> проспективный регистр в онкологии с венозными тромботическими событиями

Это международный мультицентровый регистр по сбору в настоящее время данных по частоте ВТЭО, исходах и профилактической практики у первично диагностированных онкологических пациентов

Регистры будут продолжаться для получения действительных мировых данных, отражающих разницу между существующей практикой и рекомендациями



# Выводы

- Регистры предоставляют основанные на наблюдении, действительные мировые данные частоты ВТЭО, факторов риска и проводящейся тромбопрофилактики, что трудно оценить в РКИ
- Важные последние результаты регистров ВТЭО включают:
  - Продленный период риска после операции по поводу рака и ортопедической хирургии так же как несоответствие профилактики в период риска и ее длительности
  - Увеличенный риск кровотечений у пожилых пациентов
  - Рак является важным риском ВТЭО и прогностическим индикатором плохого исхода у онкопациентов с ВТЭО
  - Субоптимальная тромбопрофилактика у госпитализированных пациентов нехирургического профиля с риском ВТЭО – низкий уровень ее использования и частого несоответствия
- Регистры должны использоваться вместе с РКИ для помощи врачам улучшить исходы у пациентов с риском ВТЭО



# Спасибо за внимание!



VTE coalition in partnership with GSK

**Extend** Thromboprophylaxis: implementing guidelines and improving patients outcomes

