Об адекватности профилактики тромбозов и тромбоэмболий

Шписман М.Н.

зав.кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС СибГМУ

VTE coalition in partnership with GSK

Extend Thromboprophylaxis: implementing guidelines and improving patients outcomes

COALITION TO PREVENT VENOUS THROMBO-EMBOLISM

gsk GlaxoSmithKline

THR09-063

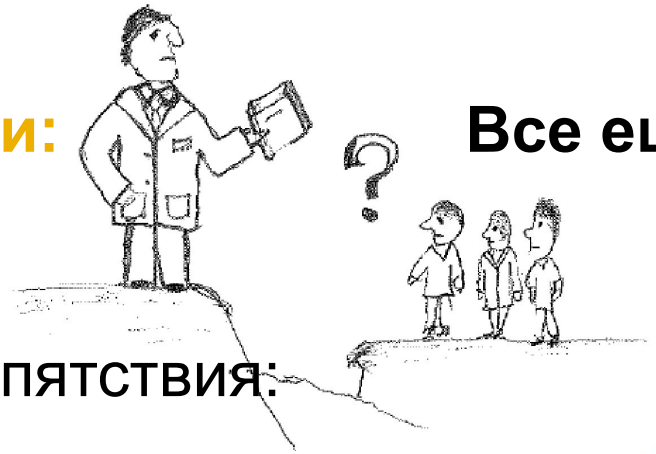
От Руководств к ежедневной практике

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

Почему существует несоответствие на практике с Рекомендациями?

Зависящие от врача

- ВТЭО не считаются проблемой
- Заболевание «золушка» (вторичная проблема)
- Недостаток информированности о рекомендациях/исследованиях
- Мнение о недостаточной эффективности тромбо 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

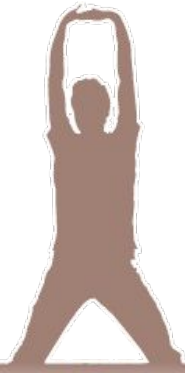
- Трудности/неудобство использования
- Громоздкость
- Неясность, отсутствие согласия в рекомендациях
- Более сложно изменить существующий порядок, чем добавить еще одно положение
- Лабильность рекомендаций

Связанные с окружением

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

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



Gliklich, Dreyer (eds). *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide.* AHRQ publication No. 07-EHC001. Rockville, MD. April 2007

В чем отличие регистров от клинических исследований?

Регистры

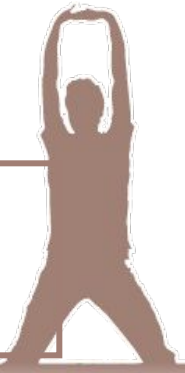
- Очень большое количество пациентов
- Врач назначает лечение пациенту
- Нет критериев исключения
- Широкое использование
- Основано на гипотезе
- Оценка в реальном времени объединенных исходов

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?

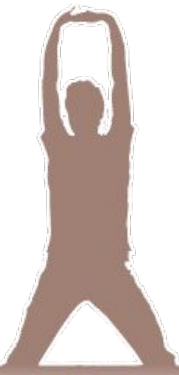
- Рандомизированные контролируемые клинические исследования (РКИ):
  - Не всегда отражают реальную мировую клиническую практику и клинические исходы
  - Не могут обязательно браться в расчет применительно к подгруппам, не исследованным в РКИ (например, исключены такие пациенты, как пожилые или беременные 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

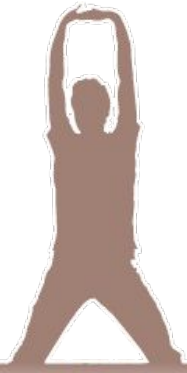
Последние проспективные ВТЭО Регистры

- **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)

- 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

Arcelus, et al. *Thromb Haemost* 2008;99:546–51

RIETE: послеоперационные ВТЭО в различных хирургических группах

12% всех случаев симптоматических ВТЭО были послеоперационными

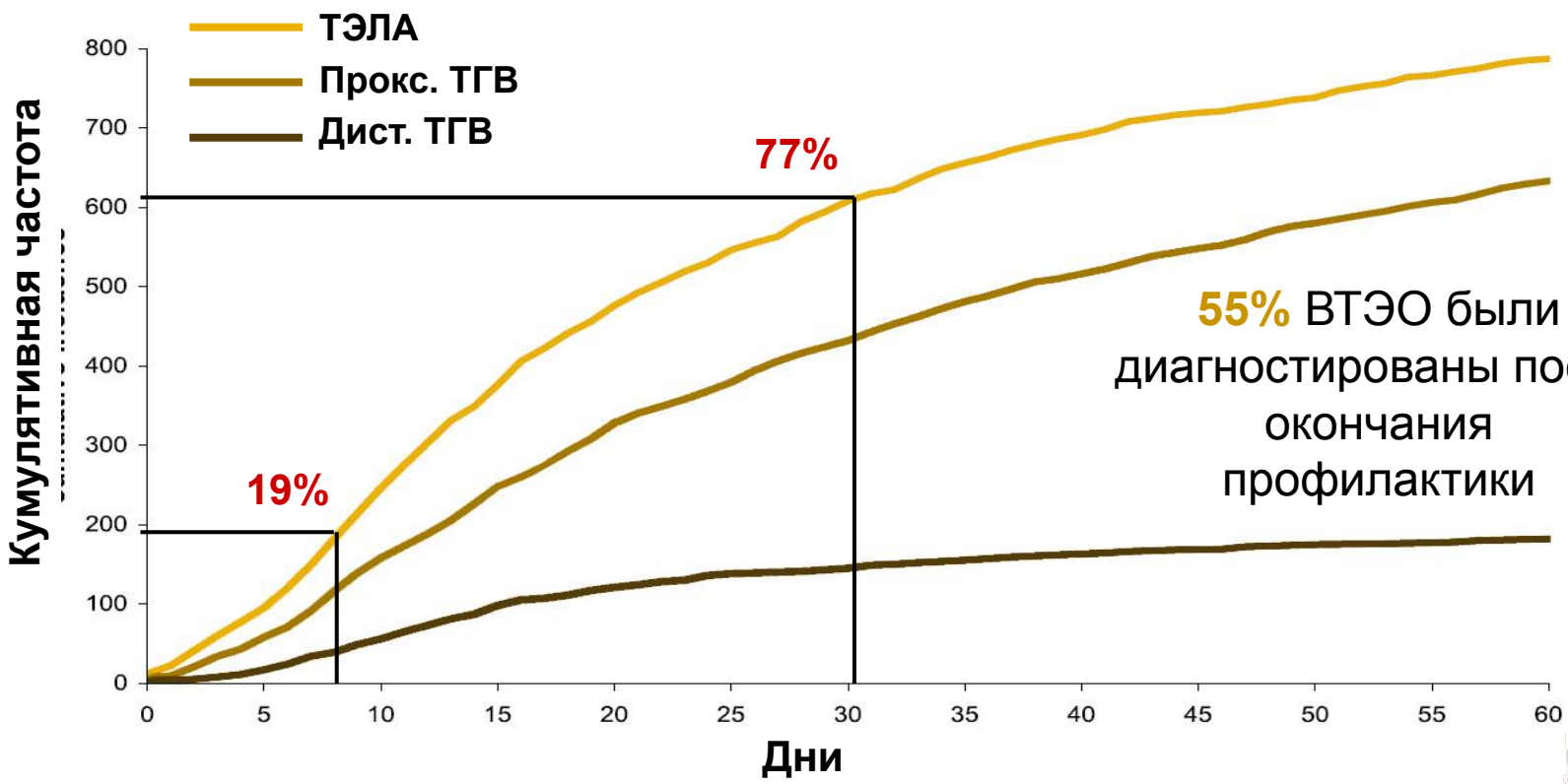
Тип хирургии	N	Пациенты с профилактикой	Средняя доза НМГ (МЕ/д)	Средняя длительность НМГ (дни)	ТГВ	ТЭЛА	Смерть к 3 месяцам
Перелом бедра	248	236 (95%)	4.2	21.5	122 (49%)	126 (51%)	33 (13%)
Протезирование бедра	264	249 (94%)	4.2	20.7	144 (55%)	120 (45%)	16 (6%)
Протезирование колена	246	241 (98%)	4.1	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%)
Всего	**3256**	**2163 (66%)**	**3.8**	**16.3**	**1621 (50%)**	**1635 (50%)**	**19 (6%)**

RIETE: Режимы профилактики у 1602 пациентов с послеоперационными клиническими ВТЭО

	Большая ортопедическая хирургия	Онкологическая хирургия	ОР или значение *P*
Пациенты	393 (25%)	**207 (13%)**	
Профилактика			
Да	376 (96%)	**157 (76%)**	7.0 (3.9–1.3) $p < 0.001$
длительность (дни)	17 ± 9.6	**13 ± 8.9**	$p < 0.001$
режим назначения			
Время до ВТЭО	22 ± 16	**24 ± 16**	p = 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)

Arcelus, et al. *Thromb Haemost* 2008;99:546–51

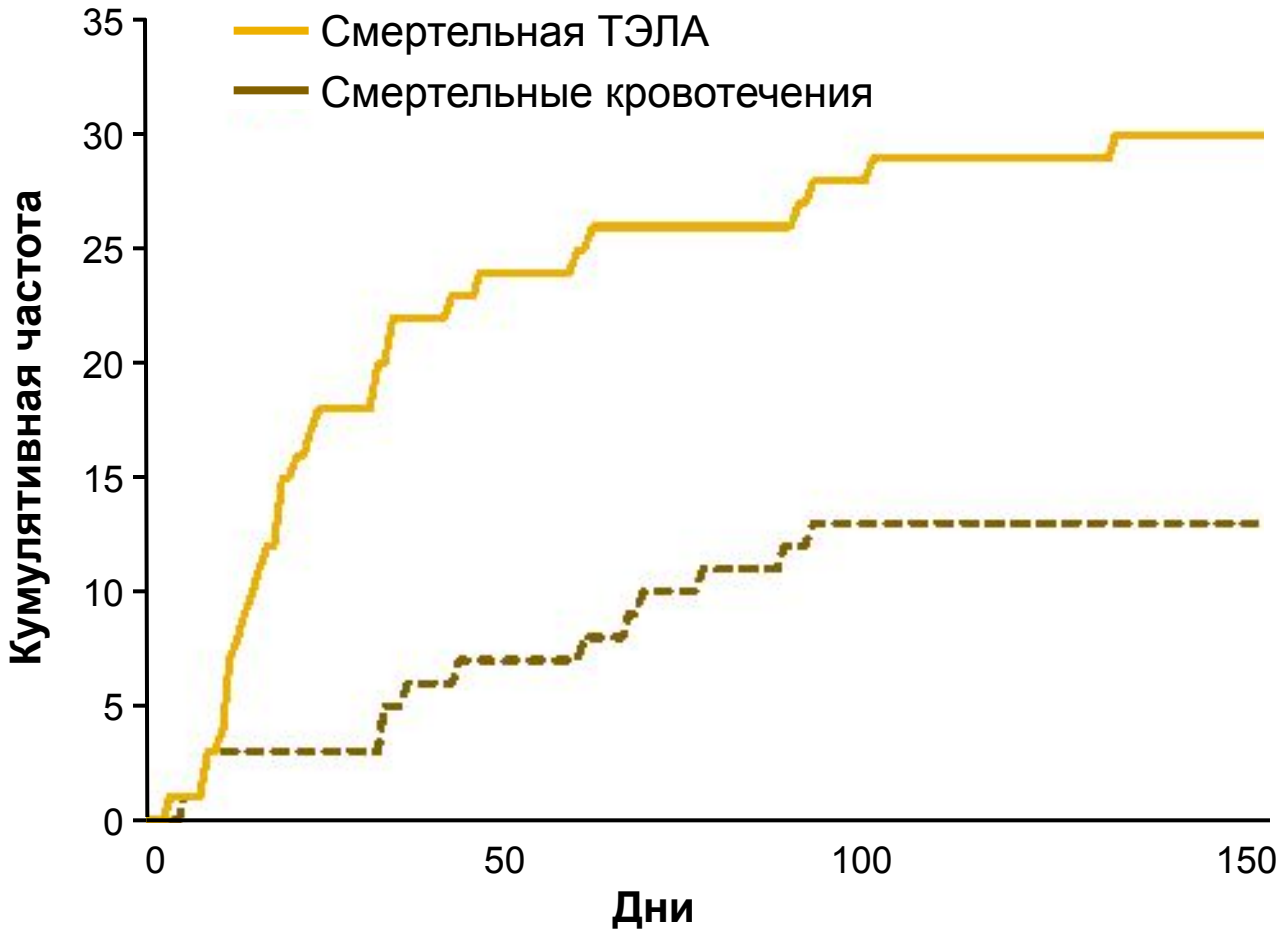
RIETE: динамика и клиническое появление п/операционных ВТЭО



	1	2	7	15	30	60
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%)

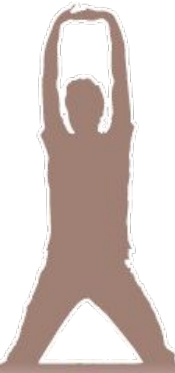
Arcelus, et al. *Thromb Haemost* 2008;99:546–51

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



Arcelus, et al. *Thromb Haemost* 2008;99:546–51

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

Warwick, et al. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89-B:799–807

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%)
ВТЭО госпитальные и после выписки*	**91 (1.8%)**	**147 (2.7%)**

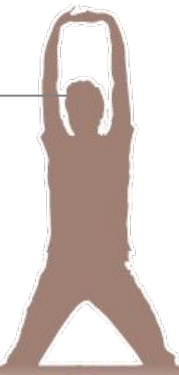
*основано на 70% всех случаев в течение 3 или 12-мес. периода наблюдения

Warwick, et al. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89-B:799–807

Регистр Северной Америки при хирургии тазобедренного и коленного суставов

Методики при профилактике ВТЭО

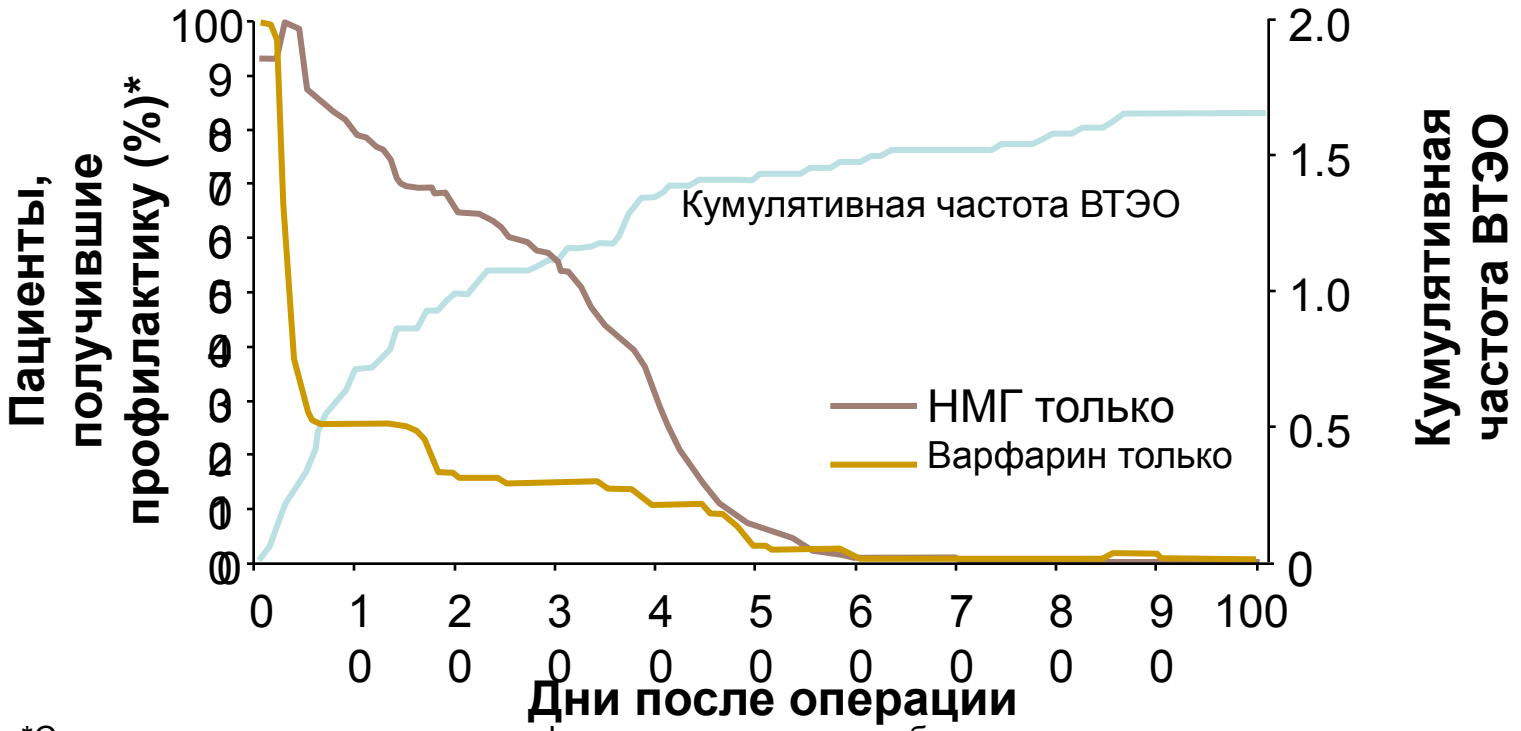
Метод	ПТБС	ПКС
Эластичные чулки	61%	58%
Варфарин	56%	53%
НМГ	38%	40%
Перемежающаяся компрессия	35%	32%
Аспирин	4%	7%



Anderson, et al. *Chest* 2003;124:349-56

Время проведения профилактики в сравнении с кумулятивной частотой ВТЭО при ПТБС

Тип профилактики: только НМГ или только варфарин

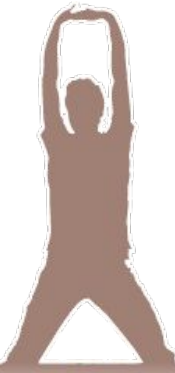


*Сравнение с использованием профилактики в день, когда большинство пациентов ее получали

Warwick, et al. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89-B:799–807

GLORY: Основные выводы

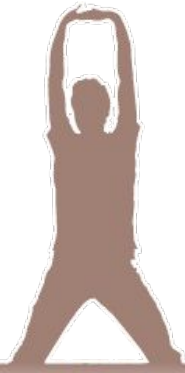
- Риск ВТЭО после больших ортопедических операций продолжался больше обычного периода госпитализации
- Средний интервал между операцией и ВТЭО составлял 21.5 дня для ПТБС и 9.7 для ПКС
- Большинство пациентов получали варфарин и механическую профилактику в США, в то время как в основном в мире предпочтение 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



Warwick, et al. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89-B:799–807

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



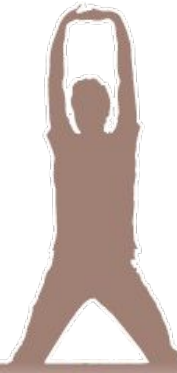
Agnelli, et al. *Ann Surg* 2006;243:89–95

@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 ± 5 дней
  - Все ВТЭО 2.1%
  - Изолированные ТГВ 0.42%
  - Нефатальная ТЭЛА 0.88%

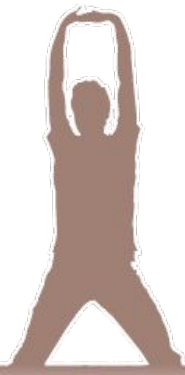
- Общая смертность: 1.72%
  - ВТЭО 46% (одна треть в хирургии таза)
  - Прогрессия болезни 12%
  - Кровотечения 7%



Agnelli, et al. *Ann Surg* 2006;243:89–95

@RISTOS: прогностический факторы риска п/операционных ВТЭО

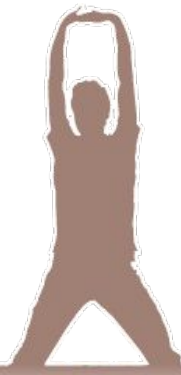
	ОР	ДИ 95%
Предшествующие ВТЭО	6.0	2.1–16.8
Анестезия >2 ч	4.5	1.1–19
Стадия прогрессирования опухоли	4.4	2.5–7.8
Постельный режим >4 дней	2.7	1.4–5.2
Возраст >60 years	2.6	1.2–5.7



Agnelli, et al. *Ann Surg* 2006;243:89–95

@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%



Agnelli, et al. *Ann Surg* 2006;243:89–95

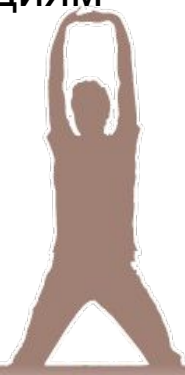
@RISTOS: Основные выводы

- 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

Agnelli, et al. *Ann Surg* 2006;243:89–95

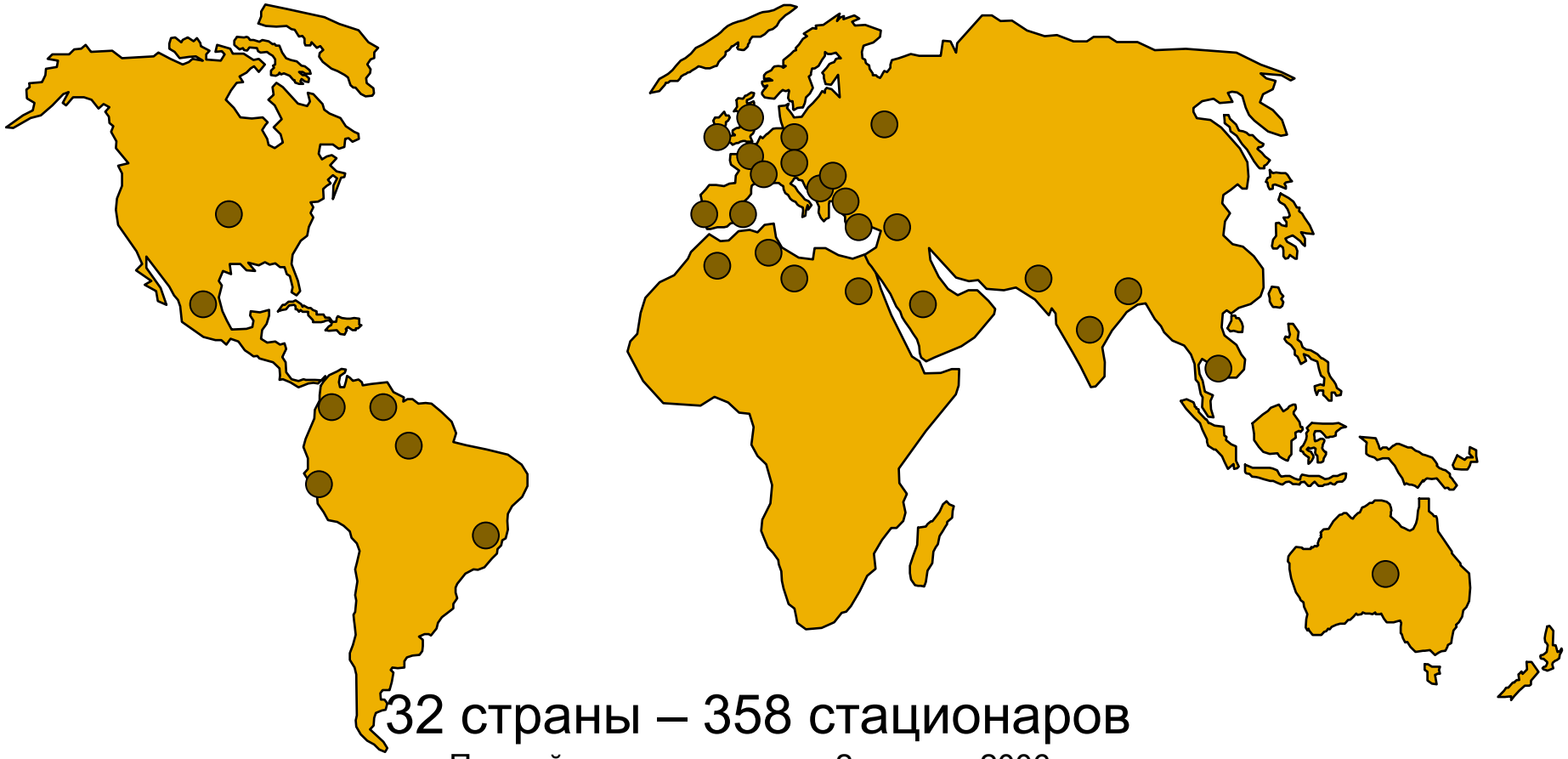
Регистр ENDORSE

- 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 ACCP 2004
  - Использование соответствующей профилактики согласно ACCP
  - Нет данных по клиническим исходам



Cohen, et al. *Lancet* 2008;371:387–94

ENDORSE: всемирное исследование



32 страны – 358 стационаров

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 ACCP

Первичные цели

52% с риском ВТЭО

50% получили рекомендованную ACCP профилактику

Всего

(N = 68163)

Вторичные цели

Хирургические пациенты (n = 30827)

64% с риском ВТЭО

59% пациентов получили профилактику рекомендованную ACCP

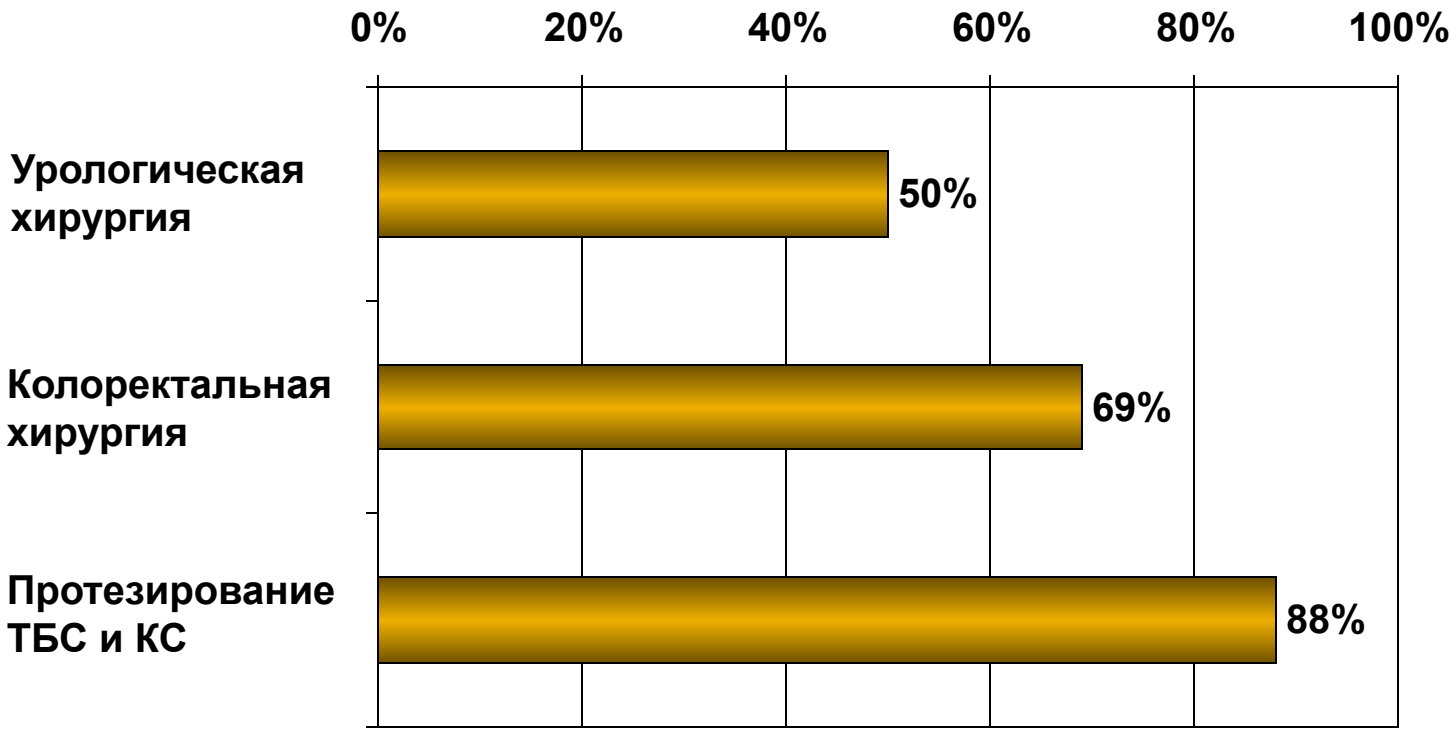
Медицинские пациенты (n = 37356)

42% с риском ВТЭО

48% пациентов получили профилактику рекомендованную ACCP

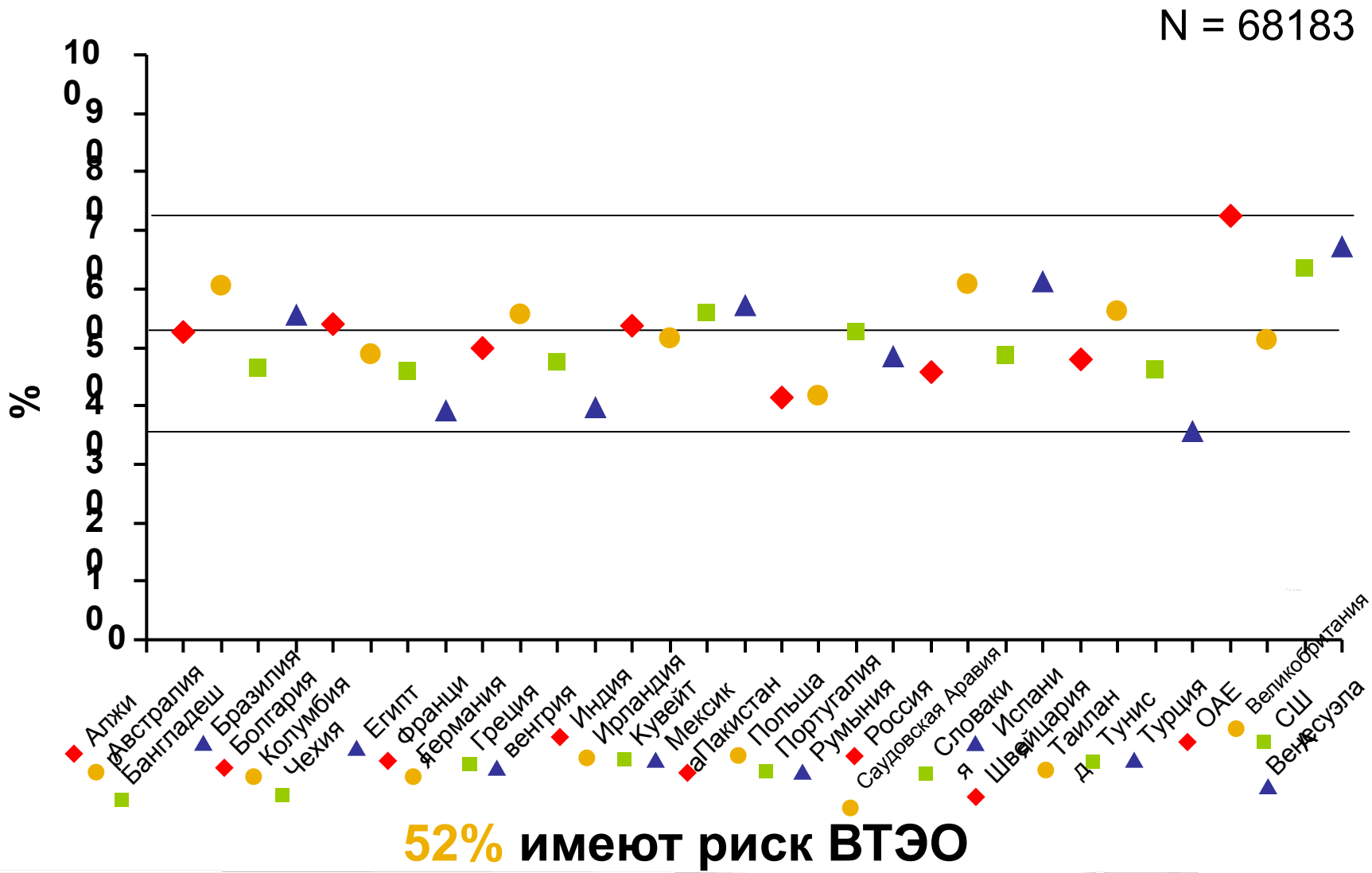
Cohen, et al. *Lancet* 2008;371:387–94

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



Cohen, et al. *Lancet* 2008;371:387–94

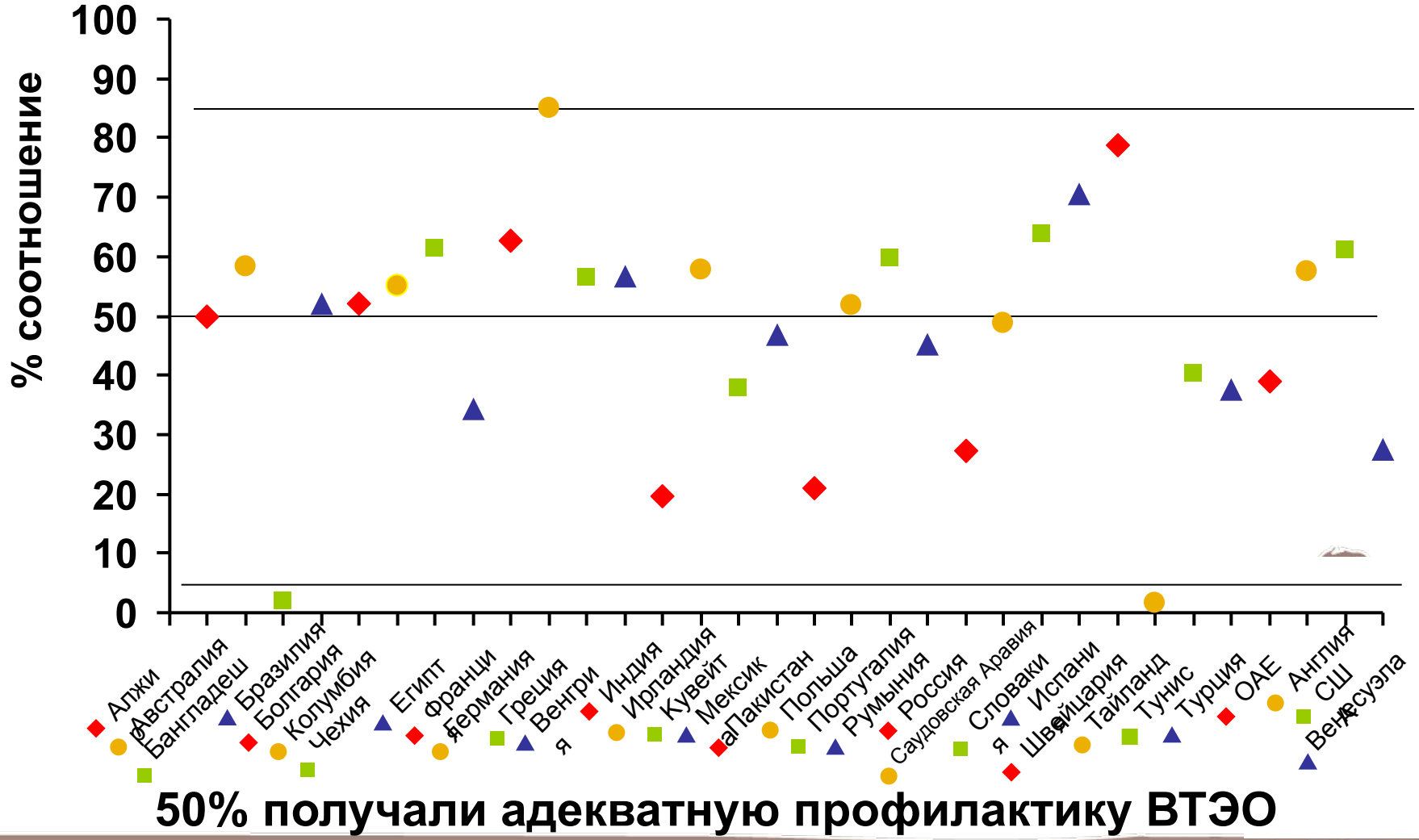
Пациенты с риском ВТЭО в разных странах



52% имеют риск ВТЭО

Cohen, et al. *Lancet* 2008;371:387–94

ENDORSE: ACCP рекомендованная профилактика в странах у пациентов с риском ВТЭО



50% получали адекватную профилактику ВТЭО

Cohen, et al. *Lancet* 2008;371:387–94

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

Cohen, et al. *Lancet* 2008;371:387–94

Проводимые в настоящее время регистры ВТЭО

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

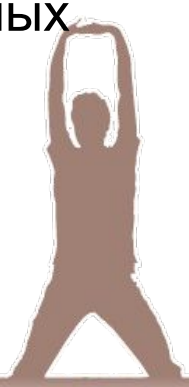
IMPROVE: (International Medical Prevention Registry on Venous Thromboembolism)[1] международный медицинский регистр по профилактике венозного тромбоэмболизма

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

PERCEIVE: (Prospective Registry of Cancer and Events Involving Venous Thromboembolism)[2] проспективный регистр в онкологии с венозными торомбоэмболическими событиями

Это международный мультицентровый регистр по сбору в настоящем времени данных по частоте ВТЭО, исходах и пофилактической практики у у первично диагностированных онкологических пациетов

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

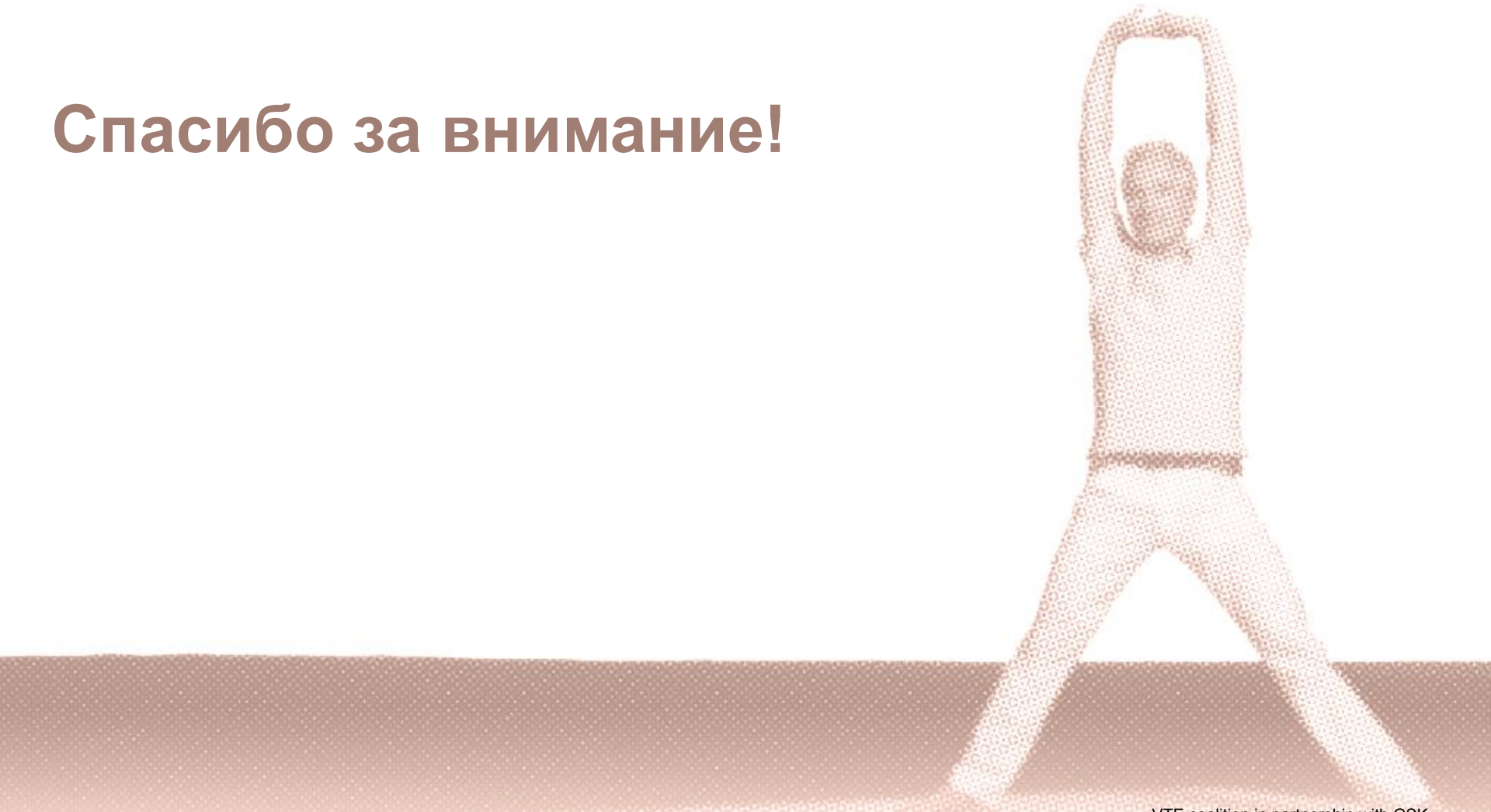


[1]Tapson, et al. *Chest* 2007;132:936–45. [2]Petralia, et al. *J Thromb Haemost* 2007;5 Supplement 2:P-T-489

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 нехиргического 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