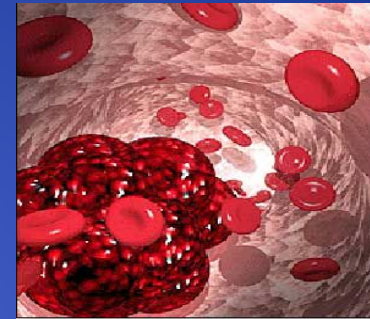
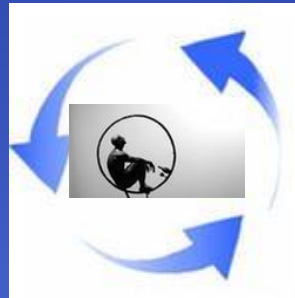


Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова
Кафедра анестезиологии и реаниматологии

Антитромботическая терапия и кровотечения

Буланова Е.Л.

Тромбоз - Гемостаз



• Антитромботическая терапия

Кровотечение

• Остановка кровотечения

Тромботические
осложнения

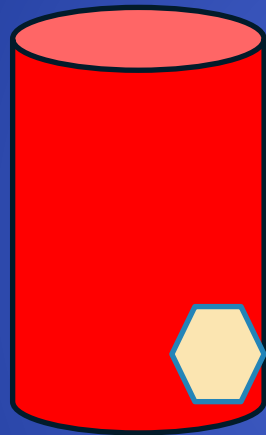
Антикоагулянтная терапия периоперационного периода

Профилактика послеоперационных
тромботических и тромбоэмболических
осложнений

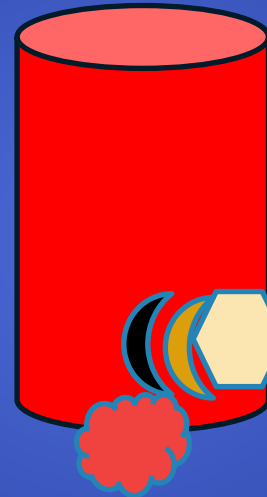
Продолжение предшествующей
анти тромботической терапии

Тромб: артериальный

атромбогенность
интимы
простациклин,
NO,
тромбомодулин,
ТАП,
кофакторы гепарина,
гликозаминогликаны



FW



GP Ib-IX-V

Кальций;
FV, FW, фибриноген

Фосфатидилсерин тромбин → фибрин

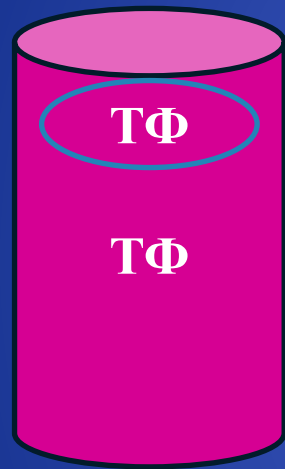
белый тромб

тромбоциты

фибриновые массы

единичные эритроциты

Тромб: венозный



+ FVIIa → FX



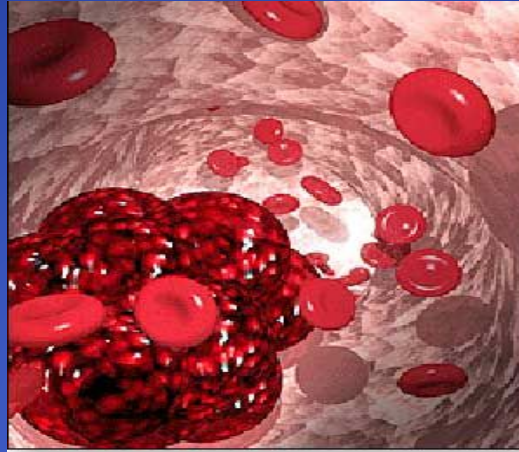
Xa + Va
протромбин → тромбин

фибриноген → фибрин

красный тромб
фибриновые массы
эритроциты
тромбоциты

Для развития ТЭО

ТФ



- Активированный эндотелий, утративший свойства атромбогенности

Тяжелые заболевания
Критические состояния
СИРС
Травма
Оперативное вмешательство

Предупреждение
активации эндотелия

Факторы, вызывающие изменение функциональных свойств сосудистой стенки и нарушение ее тромборезистентности

Внешние	Внутренние
Механическое повреждение	Ишемическое
Лучевое воздействие	Реперфузионное
Гипер, -гипотермия	Токсическое
Экзотоксины	
Лекарственные препараты: глюкокортикоиды, гормональные контрацептивы, химиотерапевтические средства	
Повреждение эндотелиоцитов	

Основы профилактики ТЭО

Центральные механизмы регуляции: обезболивание, седация, ранняя активизация

Удовлетворение метаболических и энергетических потребностей

Санация инфекционного очага

Поддержание кислородного баланса

Рациональная инфузионная терапия

Кардиотропная терапия, предупреждающая гипер- и гиподинамию кровообращения

Искусственная гипокоагуляция

Причины тромботических осложнений

Аномальное строение сосуда

Сдавление вены

Возрастание сопротивления оттоку: роды, беременность

Местная гиперкоагуляция: воспаление, стаз

Наличие венозных катетеров

Неграмотное применение эластической компрессии

Искусственные клапаны сердца

Нарушения сердечного ритма

Приобретенный дефицит антитромбина, протеинов С, S

Гемоконцентрация; дегидратация; интоксикация; гиперкатехоламинемия, гемотрансфузии

Нарушение реологических свойств крови: изменение вязкости, деформируемости, агрегации, гидродинамической плотности эритроцитов

Венозная гипертензии вследствие проведения ИВЛ, сердечной недостаточности

ПЕРИОПЕРАЦИОННОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНУЮ
АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

Заболотских И.Б. (Краснодар), Киров М.Ю. (Архангельск), Божкова С.А. (Санкт-Петербург), Буланов А.Ю. (Москва), Воробьева Н.А.(Архангельск), Григорьев Е.В.(Кемерово), Грищан А.И.(Красноярск), Курапеев И.С.(Санкт-Петербург), Лебединский К.М.(Санкт-Петербург), Ломиворотов В.В.(Новосибирск), Овечкин А.М.(Москва), Потиевская В.И.(Москва), Синьков С.В.(Краснодар), Субботин В.В.(Москва), Шулутко Е.М.(Москва)

<http://far.org.ru/recomendation>

Баланс гемостаза зависит от клинической ситуации

Хирургическое вмешательство при длительной
антикоагулянтной или антиагрегантной терапии

Р И С К



Кровотечение
при
продолжении терапии

**Тромбоэмболические
осложнения** при
прекращении терапии

- тромбоэмболии в 30 раз чаще, чем кровотечения,
- летальность при рецидиве ВТЭ составляет 4-9%
- эмболический инсульт:
значительный неврологический дефицит в 70%, либо Status letalis

Заболотских И.Б., 2011

...как правило:

«Лучше слегка течь, чем
хорошо тромбироваться»

А.Ю. Буланов

Периоперативный тромбоэмболический риск

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
<ul style="list-style-type: none"> • Венозная тромбоэмболия в течение последних 3 месяцев; • Тяжелая тромбофилия: <ul style="list-style-type: none"> - дефицит протеина C, - дефицит протеина S, - дефицит антитромбина, - антифосфолипидный синдром, • Сочетание вышеперечисленных состояний 	<ul style="list-style-type: none"> • Венозная тромбоэмболия в течение последних 3-12 месяцев; • Тромбофилия средней тяжести: <ul style="list-style-type: none"> - гетерозиготная мутация V фактора (Лейдена), - гетерозиготная мутация протромбина G20210 - Повторная венозная тромбоэмболия; • Онкозаболевания в активной стадии (с проведенной в течение последних 6 месяцев консервативной терапией либо паллиативной операцией) 	<p>Венозная тромбоэмболия однократно > 12 месяцев назад при отсутствии других факторов риска</p>

Новые антикоагулянты

прямые ингибиторы

Per os

Дабигатран (Прадакса) - 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

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*

Мост терапия

Принципиальная схема периоперационной антитромботической терапии



**Базовая
терапия**



**Базовая
терапия**

мост-терапия

НФГ

НМГ

Антиагреганты

Антагонисты вит. К

Прямые ингибиторы

малоуправляемость

Мост терапия

Цель

Базовая
терапия



Снижение эффекта
базовой терапии



Управляемая терапия
Парентеральное введение



Базовая
терапия



Риск кровотечения min
Нормализация функции ЖКТ

Мост терапия

Гепарины

Управляемость

	Достижение		
	Пикового эффекта	Безопасного уровня	Нормализации гемостаза
НФГ в/в	сразу	1-2 часа	2- 3 часа

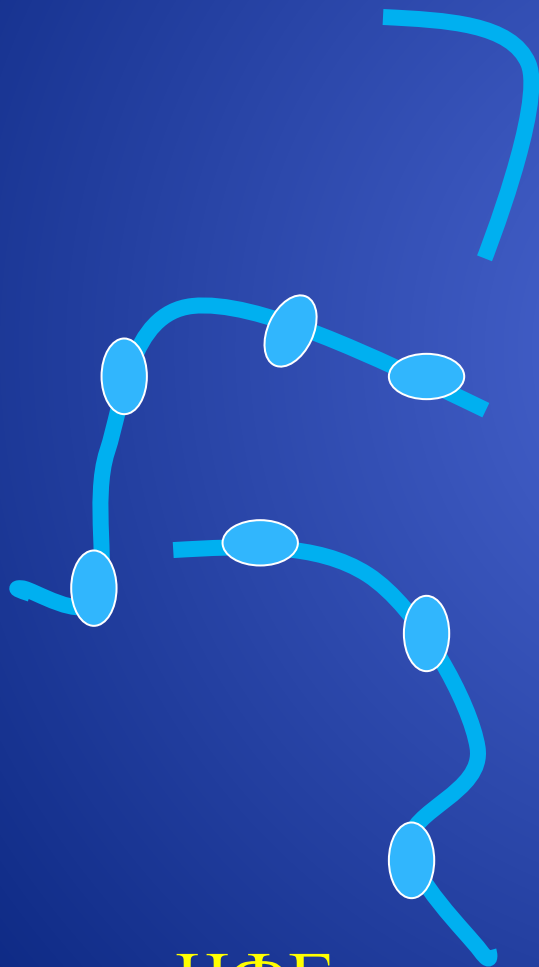
При острой ситуации внутривенно!

НМГ	2- 4 часа	12 часов	12 и более часов
-----	-----------	----------	------------------

Схема строения гепаринов

● Активные гепариновые центры

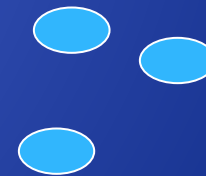
Балластная молекула



НФГ



НМГ



Пентасахариды
фондапаринукс

Гепарин

- Зависимость от АТ III
- ГИТ (гепарининдуцированная тромбоцитопения)

	I тип	II тип
Появление	На 3-5 сутки	На 7-10 сутки
Генез	Неиммунный (спонтанная агрегация)	Иммунный
Снижение тромбоцитов	< 50% от исходного	> 50% от исходного
Диагностика	Динамика числа тромбоцитов	Антитела к комплексу гепарин - IV фактор
Гемостазиологический статус	Без изменений	Тяжелая гиперкоагуляция
Прогноз	Спонтанное разрешение	Наращение проявлений
Отмена гепарина	Не требуется	Обязательна
Терапия	Не требуется	Фондапаринукс

Цибор (бемипарин)

Constans M, Santamaría A, Mateo J, Pujol N, Souto JC, Fontcuberta J. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy

январь 2004 – январь 2005

min m
2-6кДа



анти-Ха
активность

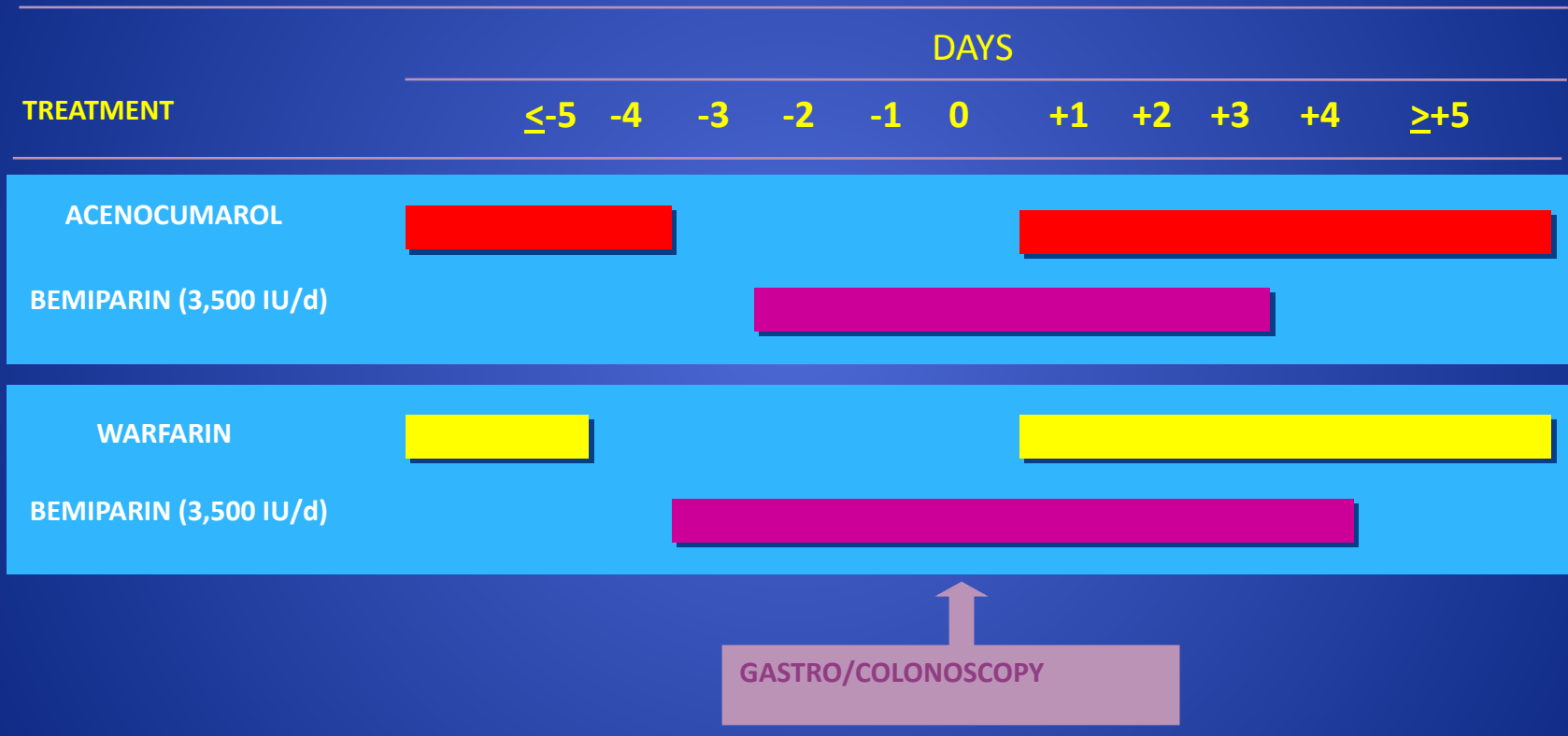
min анти-IIa
активность



min риск
кровотечений

Мост терапия цибором

3500 МЕ/сут п/к



No thromboembolic and bleeding complications related to bempirarin were observed in the 103 endoscopies

Constans M. et al. 2007

Прерывание - возобновление длительной антиагрегантной терапии

отмена

Клопидогрель
7 дней

Оперативное
вмешательство

продолжить прием
дезагрегантов

Тиклопидин
10 дней

мост-терапия
НФГ, НМГ

риск тромбоза
коронарного стента
превосходит риск
развития кровотечения

при необходимости

*Ацетилсалициловая кислота
2 дня*

Мост-терапия при приеме варфарина

Варфарин отменяется за 4 - 5 дней до операции

Риск ТЭО	Контроль	Терапия
Высокий	МНО (за 1 день до вмеш.) $< 2,0$	НФГ или НМГ тер.дозы
Умеренный	МНО (за 1 день до вмеш.) $< 1,5$	НФГ или НМГ проф.дозы
Низкий	МНО (за 1 день до вмеш.) $< 1,5$	-

Мост-терапия до операции после отмены варфарина

Риск ТЭО	Гепарин после отмены варфарина	Препарат	Доза	Последнее введение перед операцией
Высокий	Через 2 дня	НФГ в/в	Под контролем АЧТВ	За 5-6 ч
		Эноксапарин	1,0 мг/кг 2 раза/сут	За 12-24 ч
			1,5 мг/кг 1 раз/сут	За 24 ч
		Дальтепарин	100 ЕД/кг 2 раза/сут	За 12-24 ч
			200 ЕД/кг 1 раз/сут	За 24 ч
Умеренный	Через 2 дня	НФГ п/к	5000 Ед. каждые 8 ч	За 12-24 ч
		Эноксапарин	40 мг 1 раз/сут	За 12-24 ч
		Дальтепарин	5000 Ед 1 раз/сут	За 12-24 ч
Низкий	Дооперационная антикоагулянтная терапия не требуется			

Мост-терапия после операции

Оперативное
вмешательство

Кровотечение отсутствует



Варфарин

Контроль МНО после приема первых 2-3 доз варфарина
ингибирование. протеина С

+

НМГ или НФГ

До МНО 2-3 в течение 2 дней подряд

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	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, rVIIa
НФГ	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

Спасибо за внимание !

Выбор синтетических КОР

- Больные с высоким риском тромботических осложнений

Препараты выбора

ГЭК 200/0.5

Декстраны

Препарат риска

Модифицированный желатин