

Особенности тромбопрофилактики у больных с нарушением функции почек

Д.Н. Проценко

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФУВ РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Городская клиническая больница №1, Москва



EVIDENCE 

Декларация заинтересованности

Исследование проведено при поддержке



Зачем?

- Больные ОАР относятся к группе высокого риска развития ВТЭО
- ВТЭО являются частой причиной госпитальной летальности больных ОАР
- Факторы-риска : длительная иммобилизация, недавнее хирургическое вмешательство, гиперкоагуляция и повреждение сосудов, вызванное инвазивными процедурами
- Частота тромбозов глубоких вен у больных, длительно пребывающих в ОАР от 9% до 40%



Зачем?

- У 20-40% больных в критических состояниях может развиться ОПН в ОАР
- Факторы риска развития ОПН: неотложные состояния, послужившие причиной госпитализации в ОАР (сепсис, гипотензия, гиповолемия, шок), сопутствующая патология (сахарный диабет, сердечная недостаточность), а также интенсивная терапия, включающая применение нефротоксических препаратов
- У больных с ОПН риск развития ВТЭО в 4 раза выше по сравнению с больными ОАР без ОПН
- В то же время для этих больных характерен высокий риск кровотечений, что является серьезным осложнением при лечении ВТЭО
-
- Больные в критических состояниях с ОПН требуют специфического подхода к профилактике ВТЭО

Дизайн исследования

Задача исследования

Изучить частоту острой почечной недостаточности у больных отделений реанимации и интенсивной терапии, которым проводится профилактика венозных тромбоэмболических осложнений

Дизайн исследования

Метод сбора данных

Анкетирование врачей ОАР

Период сбора данных

Июль 2013 – декабрь 2013 года

Дизайн исследования

Критерии включения:

В исследование включены все пациенты (мужчины и женщины) старше 18 лет, находящиеся в ОАР не менее 72 часов, и которым необходима профилактика венозных тромбозмболических осложнений

Критерии исключения:

Из исследования исключались больные с противопоказаниями к профилактике венозных тромбозмболических осложнений

Дизайн исследования

Достигнутая выборка

В исследование включены данные о 2516 больных, госпитализированных в отделения анестезиологии-реанимации ОАР

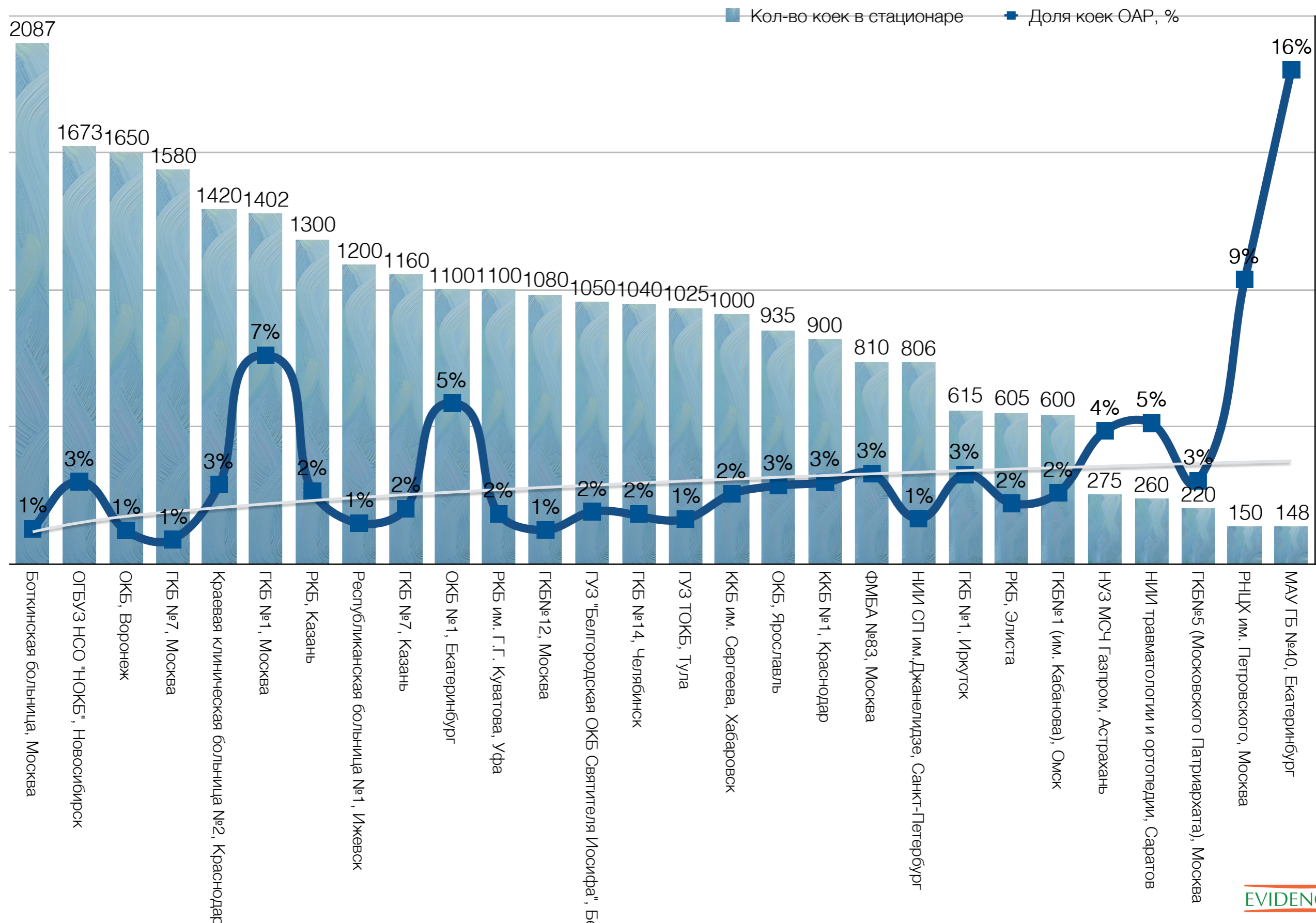
География исследования

В исследование приняли участие 28 центров из 19-ти городов РФ

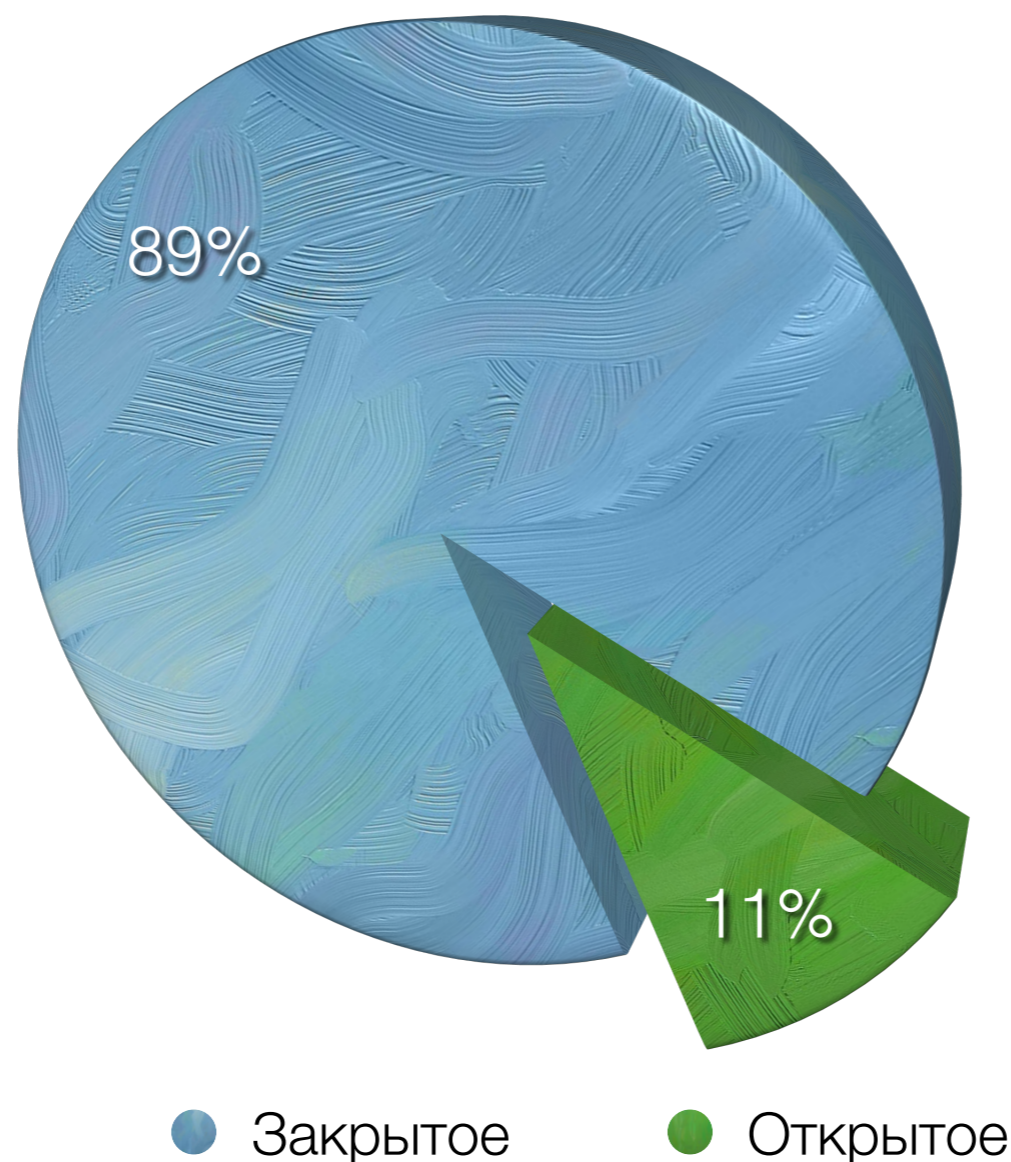
География исследования

№ п/п	ГОРОД	НАИМЕНОВАНИЕ ЦЕНТРА	ВСЕГО пациентов
1	Краснодар	Краевая клиническая больница №2	228
2	Саратов	НИИ травматологии и ортопедии	169
3	Екатеринбург	ОКБ №1	152
4	Москва	ГКБ№12	150
5	Краснодар	ККБ №1	137
6	Москва	ГКБ№5 (Московского Патриархата)	127
7	Иркутск	ГКБ №1	106
8	Челябинск	ГКБ №14	105
9	Казань	ГКБ №7	101
10	Екатеринбург	МАУ ГБ №40	100
11	Ижевск	Республиканская больница №1	100
12	Москва	ФМБА №83	100
13	Москва	ГКБ №7	100
14	Москва	РНЦХ им. Петровского	100
15	Омск	ГКБ №1 (им. Кабанова)	100
16	Тула	ГУЗ ТОКБ	96
17	Москва	ГКБ №1	91
18	Ярославль	ОКБ	77
19	Хабаровск	ККБ им. Сергеева	74
20	Уфа	РКБ им. Куватова	72
21	Казань	РКБ	69
22	Новосибирск	ОГБУЗ НСО "НОКБ"	44
23	Белгород	ГУЗ "Белгородская ОКБ Святителя Иосифа"	35
24	Астрахань	НУЗ МСЧ Газпром	31
25	Москва	ГКБ им. Боткина	29
26	Санкт-Петербург	НИИ СП им. Джанелидзе	9
27	Элиста	РКБ	9
28	Воронеж	ОКБ	5
		ИТОГО	2516

Доля коек ОАР, включенных в исследование



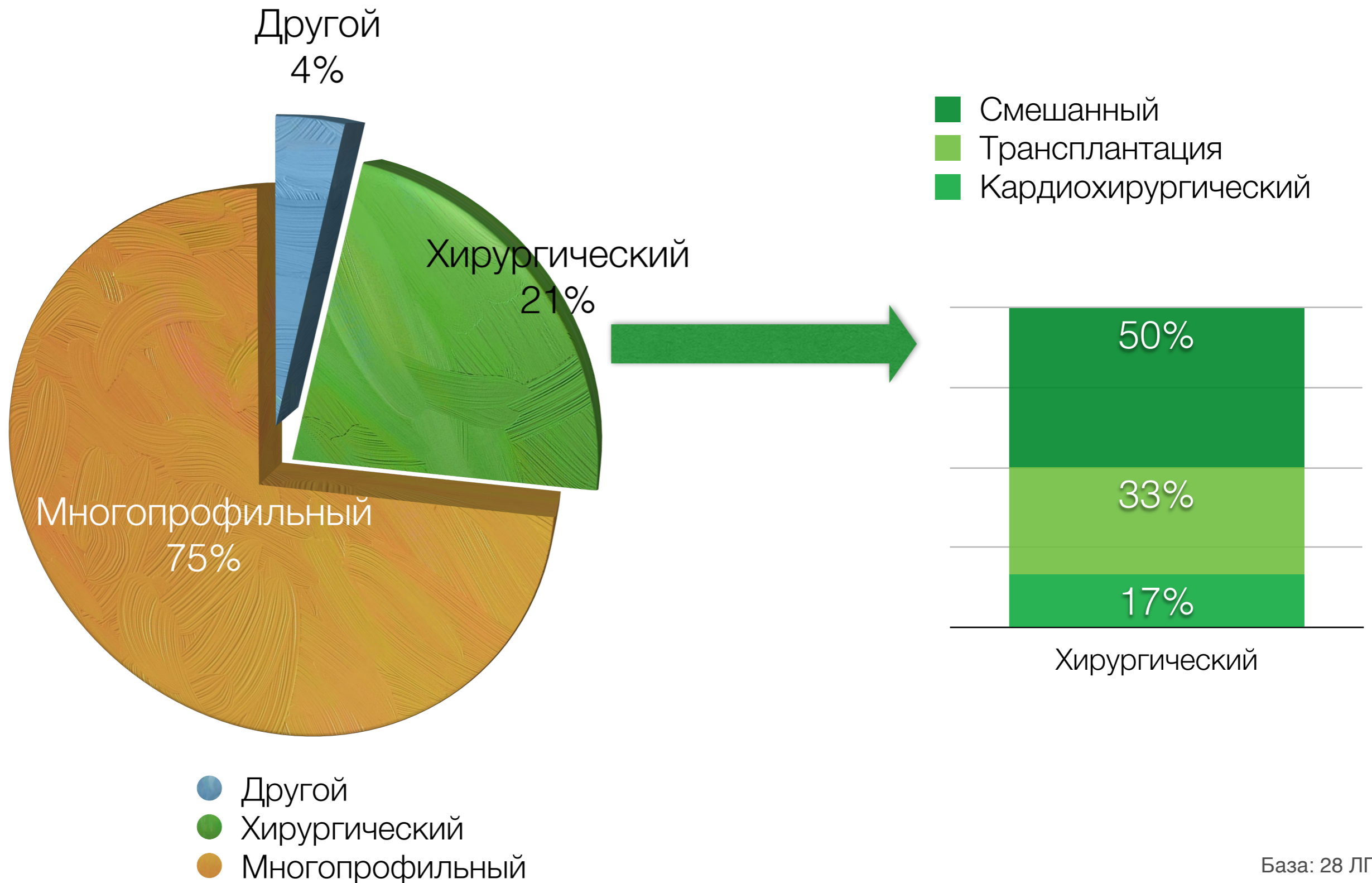
Тип ОАР



База: 28 ЛПУ

- 89% ОАР являются закрытыми, т.е. назначения в них выполняются только врачами ОАР
- Среднее количество медсестёр (на момент исследования) в ЛПУ, работающих в дневную смену, – 8 человек
- Среднее количество медсестёр (на момент исследования) в ЛПУ, работающих в ночную смену, – 7 человек

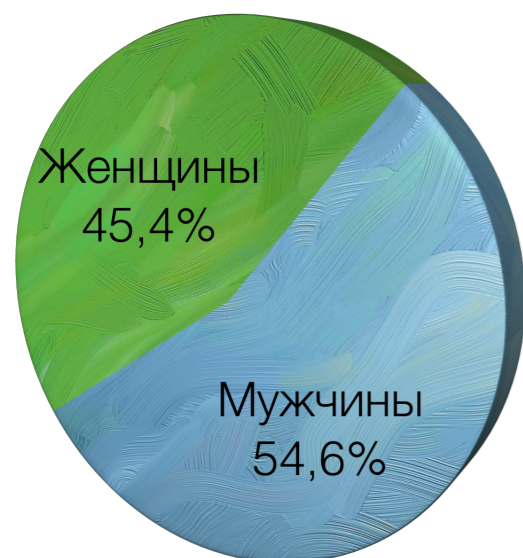
Профиль ОАР



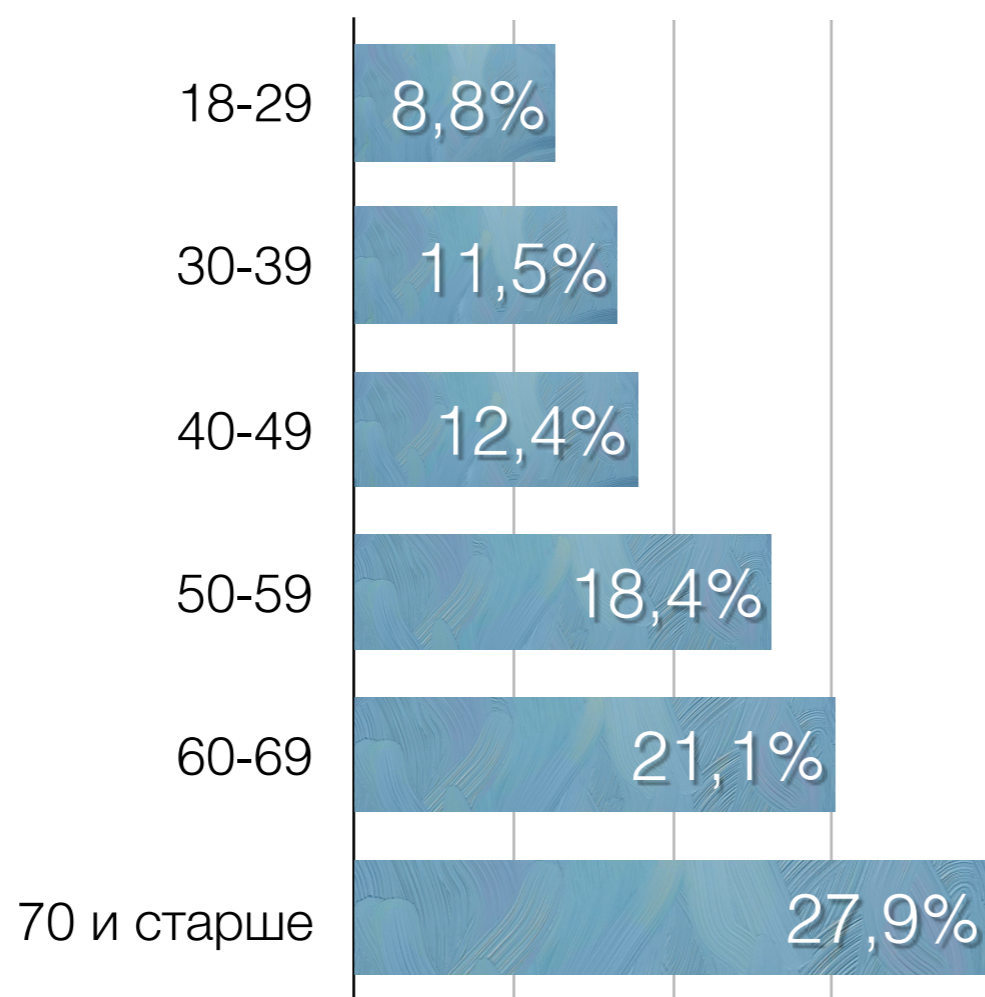
Социально-демографические данные

- Соотношение мужчин и женщин в исследовании 54,6% и 45,4% соответственно
- Средний возраст пациентов в исследовании – 57 лет. В том числе у мужчин – 60,1 год, у женщин – 54,3 года
- Средний вес пациентов в исследовании – 78,6 кг. В том числе у мужчин – 81,1 кг, у женщин – 75,6 кг

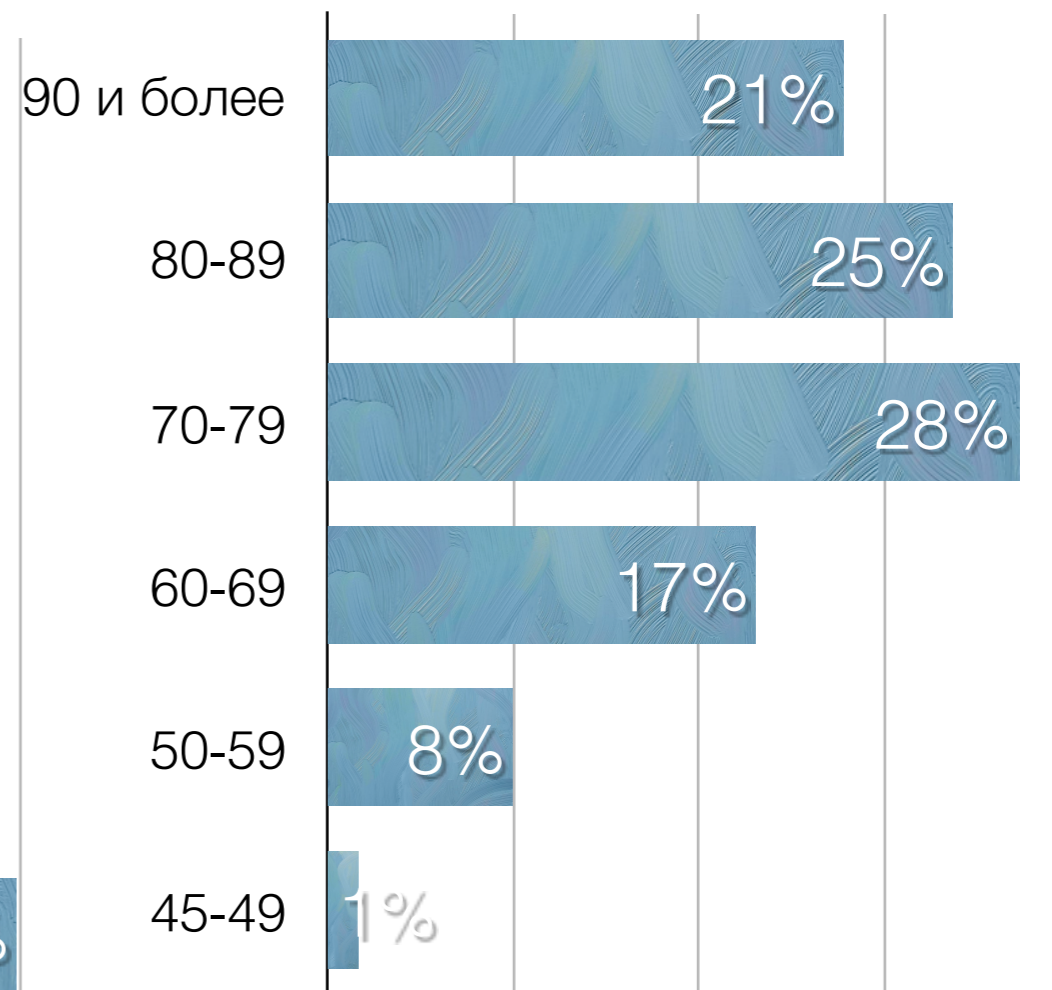
ПОЛ
ПАЦИЕНТОВ



ВОЗРАСТ
ПАЦИЕНТОВ, ЛЕТ

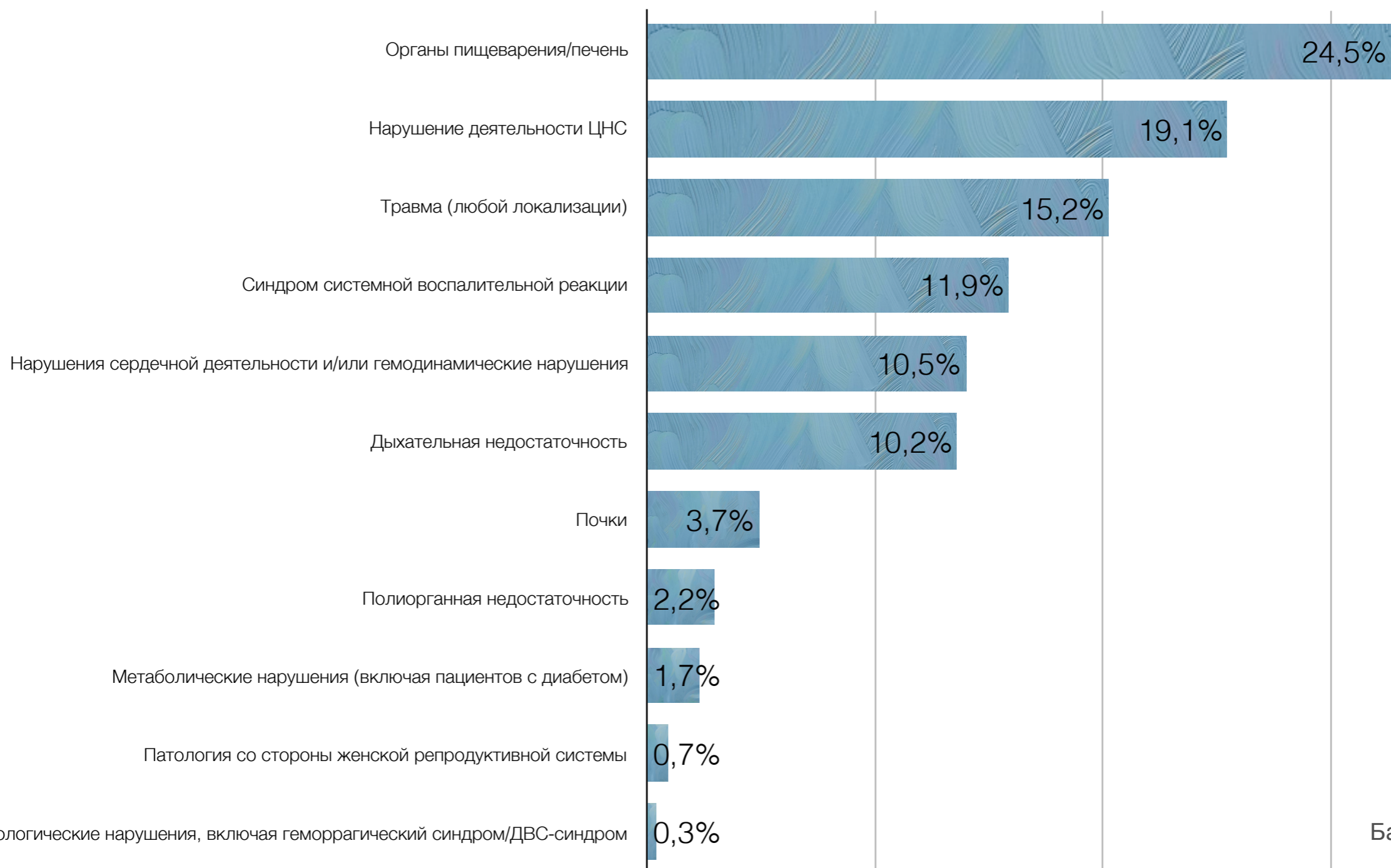


ВЕС
ПАЦИЕНТОВ, КГ



База: 2516 пациентов

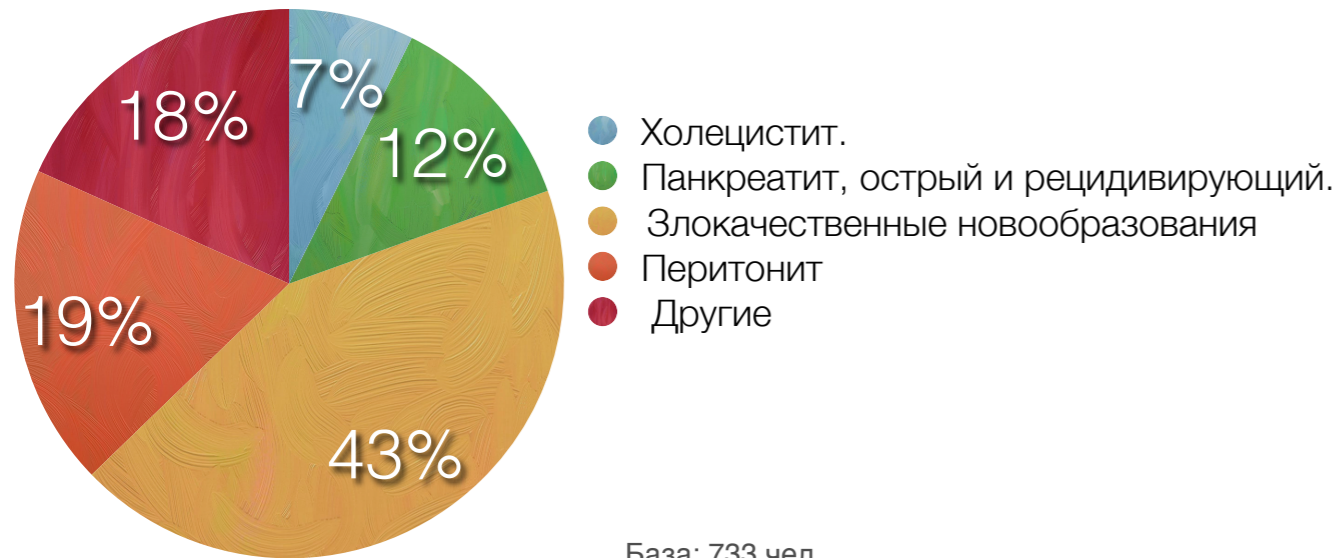
Причины поступления в ОАР



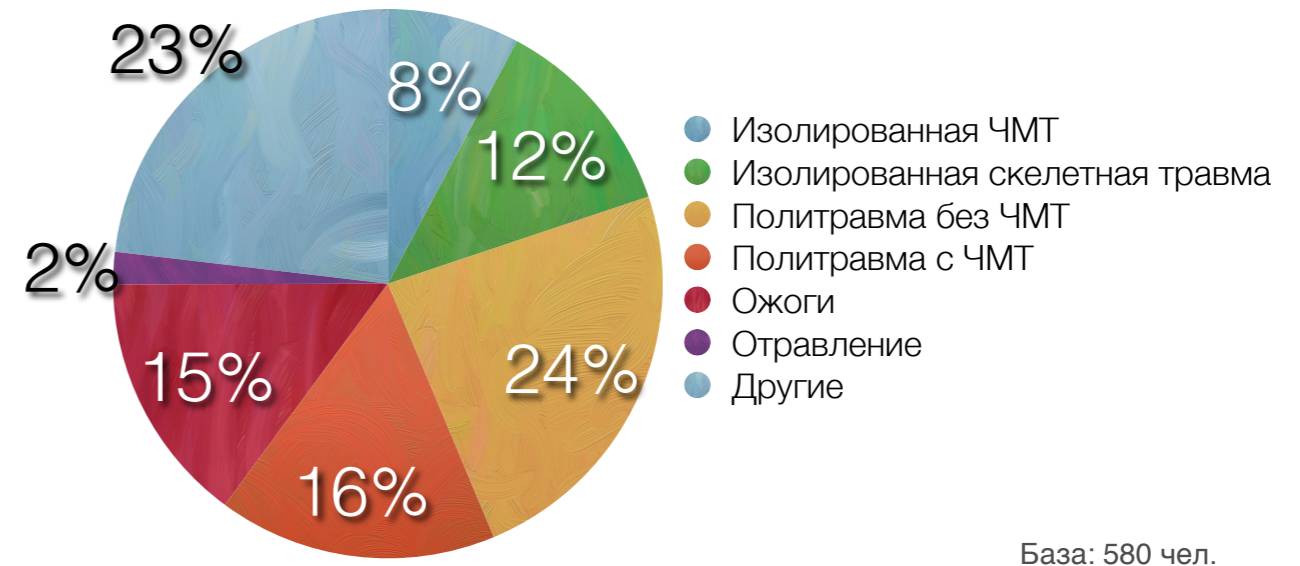
База: 2516 чел.

Основной диагноз

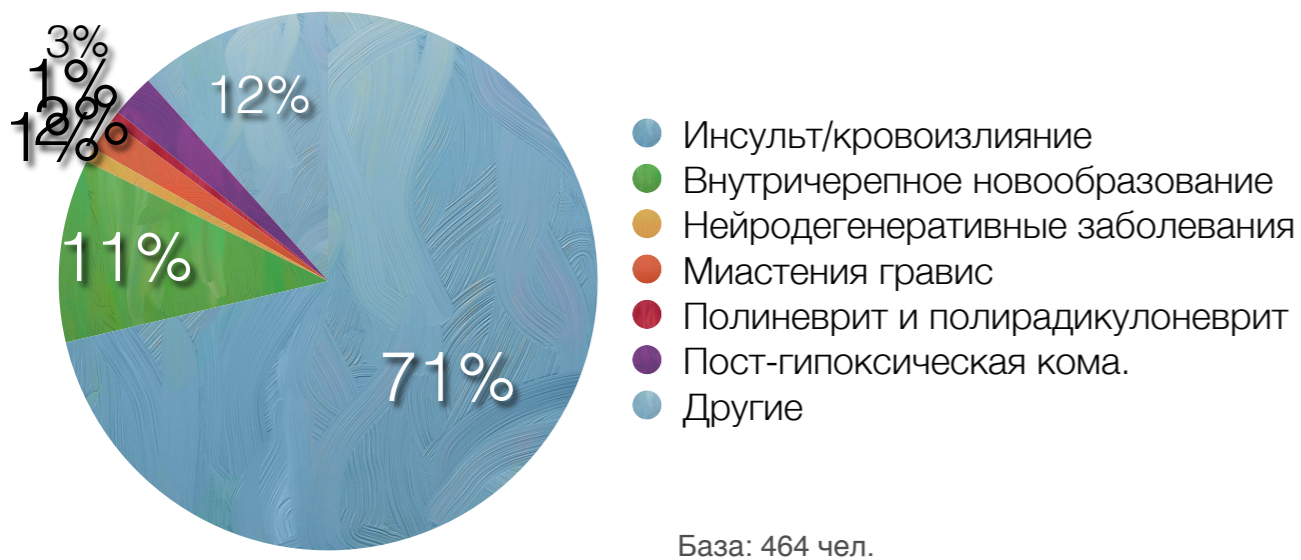
Заболевания пищеварительной системы



Внешние воздействия



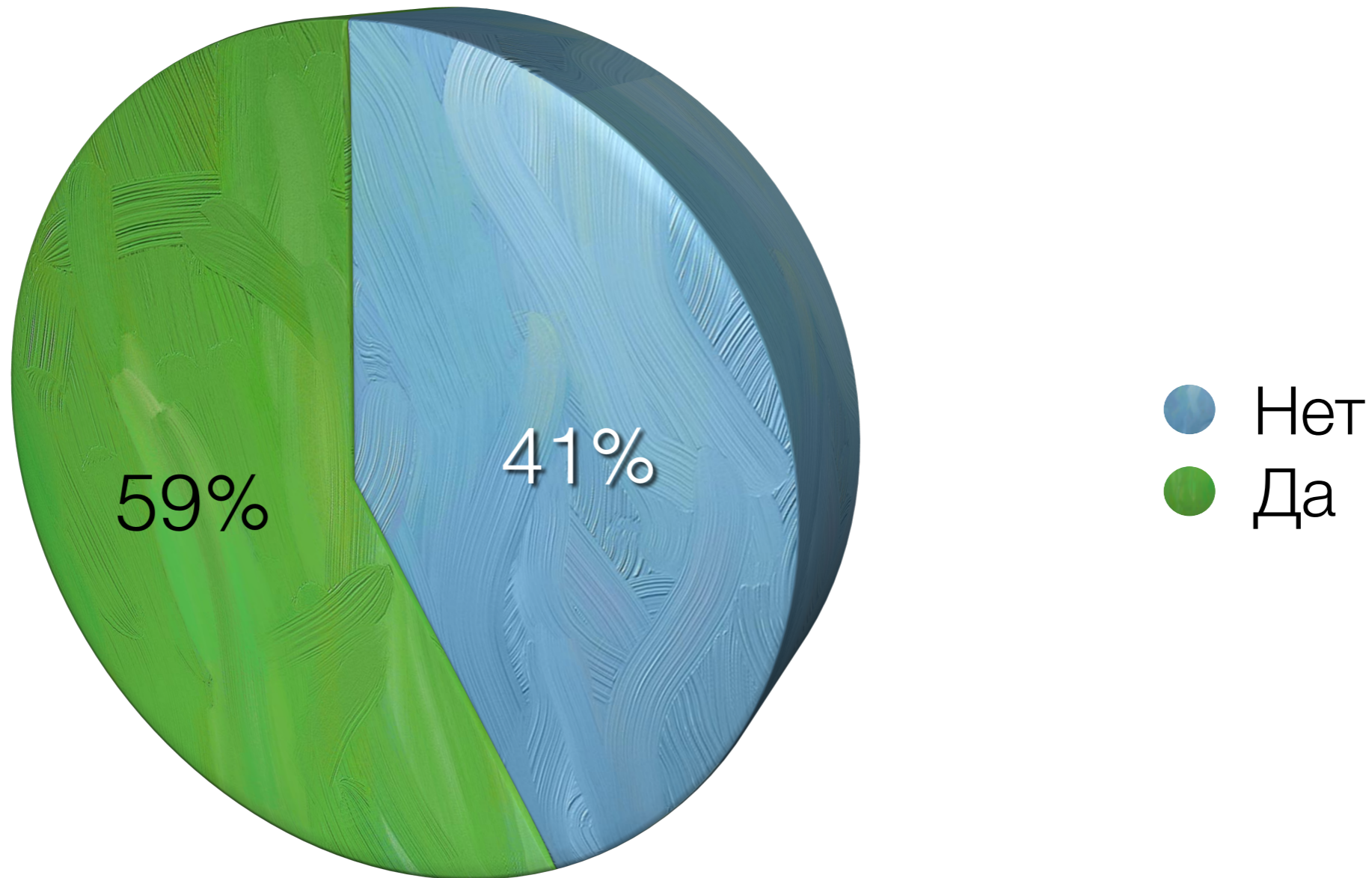
Неврологические заболевания



Кардиоваскулярные заболевания



Сопутствующие заболевания



59% пациентов в исследовании имеют сопутствующие заболевания: сердечная недостаточность NYHA III-IV (15,8%), сахарный диабет (14,0%) и ХОБЛ (11,8%)

База: 2516 чел.

Пути поступления в ОАР

Путь поступления в ОАР	абс	%	Продолжительность
Из другого отделения	1160	46,1%	6,9
Из дома или других внебольничных мест	946	37,6%	-
Из другого стационара	410	16,3%	6,7

В ОАР пациенты поступали из других отделений (46,1%), из дома и других внебольничных мест (37,6%) или из других стационаров (16,3%)

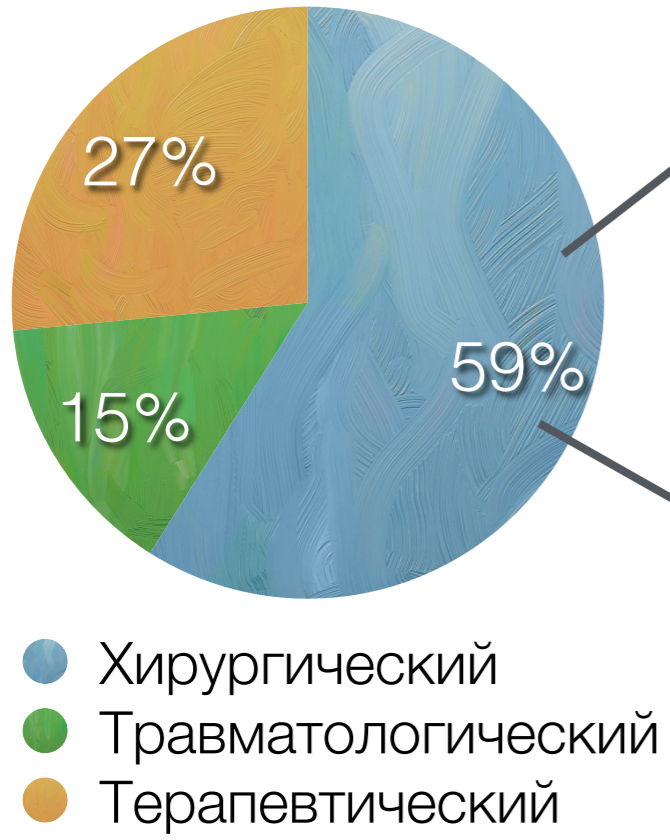
59% пациентов были хирургического профиля (51,5% планово и 48,5% экстренно)

У 42,2% пациентов операция проводилась на органах пищеварительного тракта

Продолжительность пребывания пациентов до ОАР в других отделениях составила – 6,9 дней, в других стационарах – 6,7 дней

Тип госпитализации и области операции

Тип госпитализации



База: 2516 чел.

Плановая госпитализация
764; 51,5%

Экстренная госпитализация
719; 48,5%

Область операции



База: 1483 чел.

Оценка состояния пациентов

Оценка состояния по шкале APACHE II, баллы

Оценка состояния по шкале SOFA, баллы



■ День госпитализации ■ 5й день

База на день госпитализации: 2516 чел.

База на 5й день госпитализации: 2503 чел.

Критерии ОПН - RIFLE

R – RISK

Риск: увеличение креатинина в 1,5 раза (выше нормы), либо снижение КФ $> 25\%$. Или мочеотделение менее 0,5 мл/кг/час за 6 часов

I - INJURY

Повреждение: увеличение креатинина в 2 раза (выше нормы), либо снижение КФ $> 50\%$. Или мочеотделение менее 0,5 мл/кг/час за 12 часов

F - FAILURE

L - LOSS

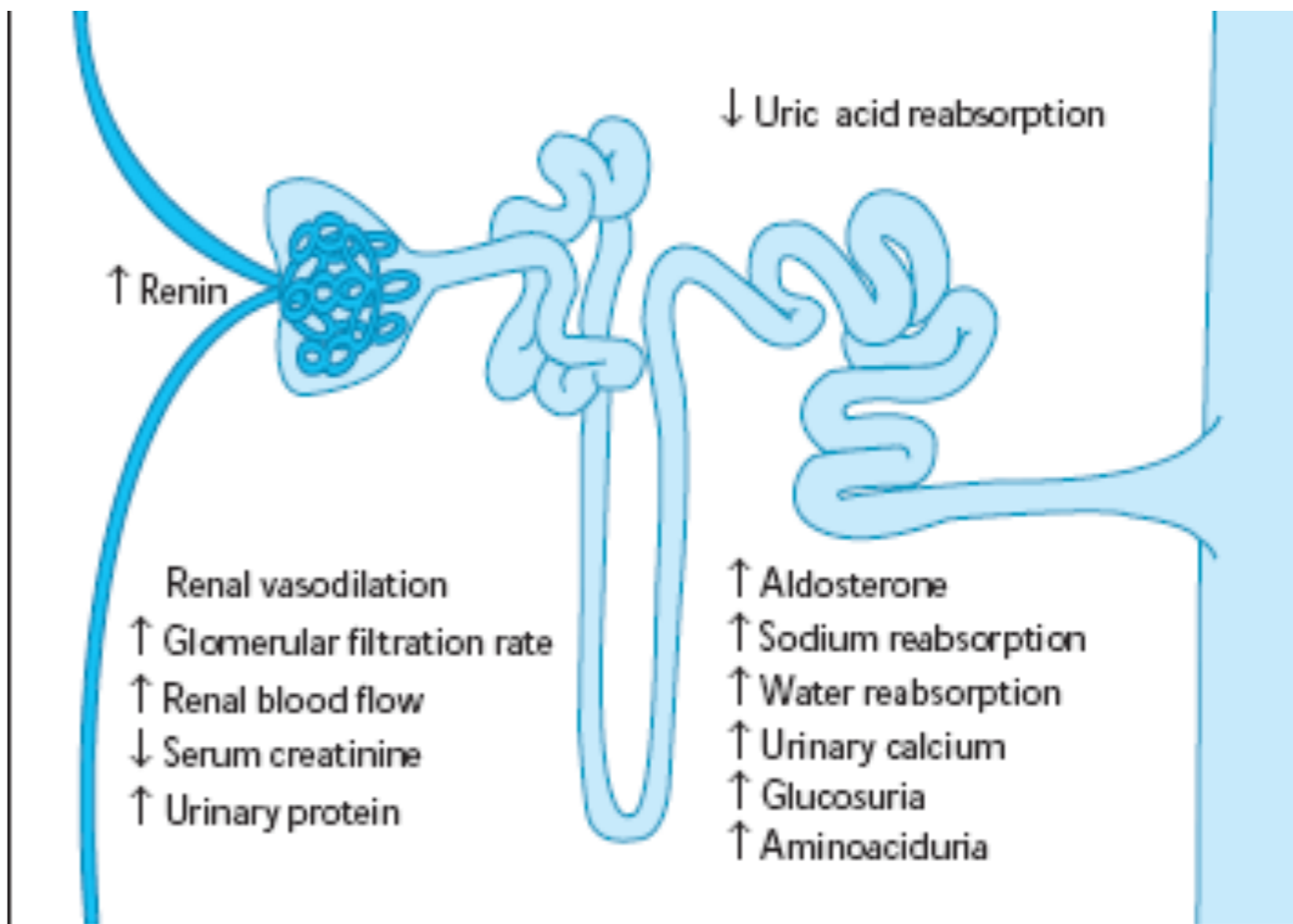
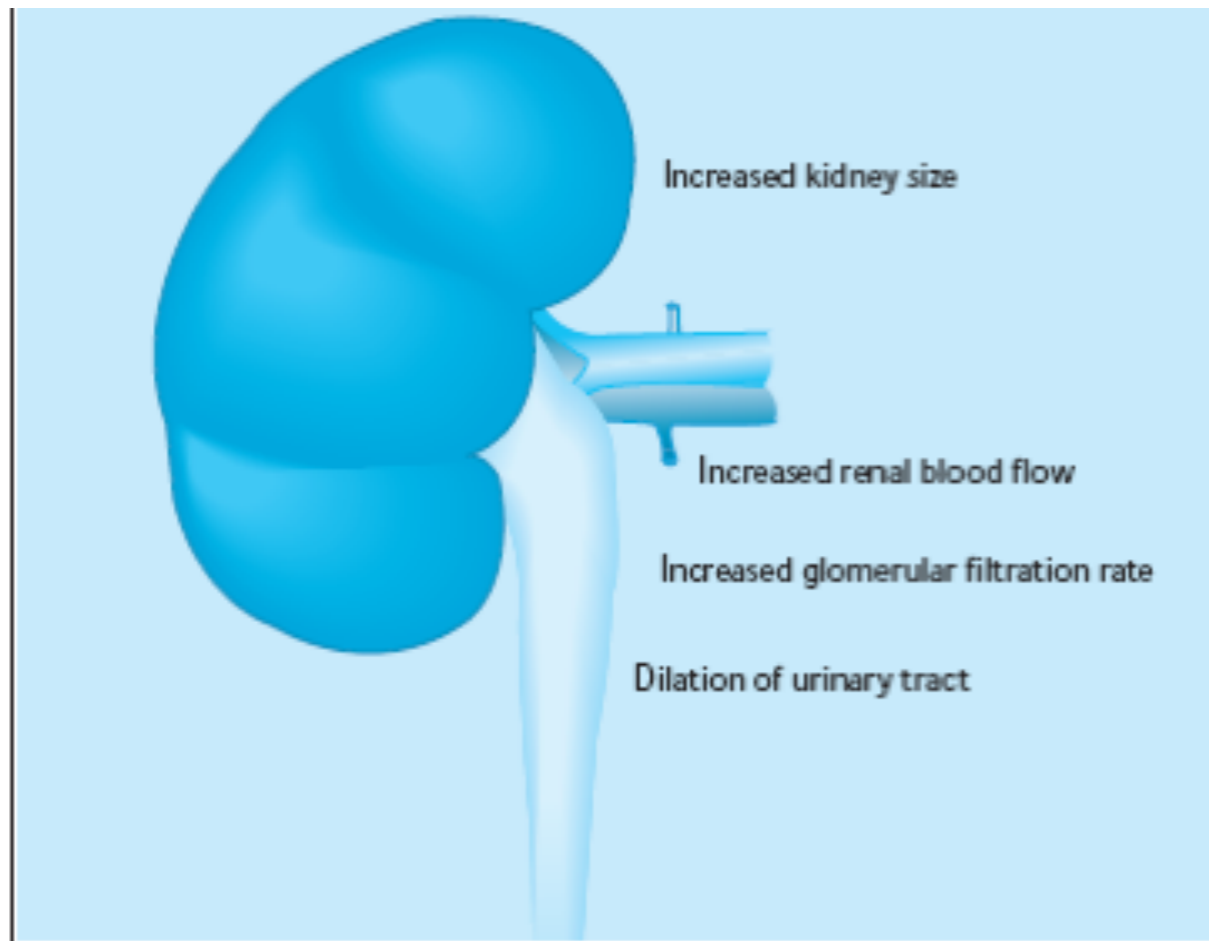
E – END-stage renal disease

Недостаточность: увеличение креатинина в 3 раза (выше нормы), либо снижение КФ $> 75\%$. Или мочеотделение менее 0,3 мл/кг/час за 24 часа, либо анурия 12 часов

Частота ОПН

19,8%

Зачем эти данные акушер-гинекологу?



ВТО у беременных

- Беременные женщины имеют повышенный риск ВТО
 - 1 на 1000 беременностей
 - Увеличивается в 2-4 раза в период беременности
 - 43-60% ТЭЛА в первый месяц после родоразрешения
- ТЭЛА основная неакушерская причина материнской смертности
 - 2/100 000 беременностей

Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost.* Apr 2008;6(4):632-7.

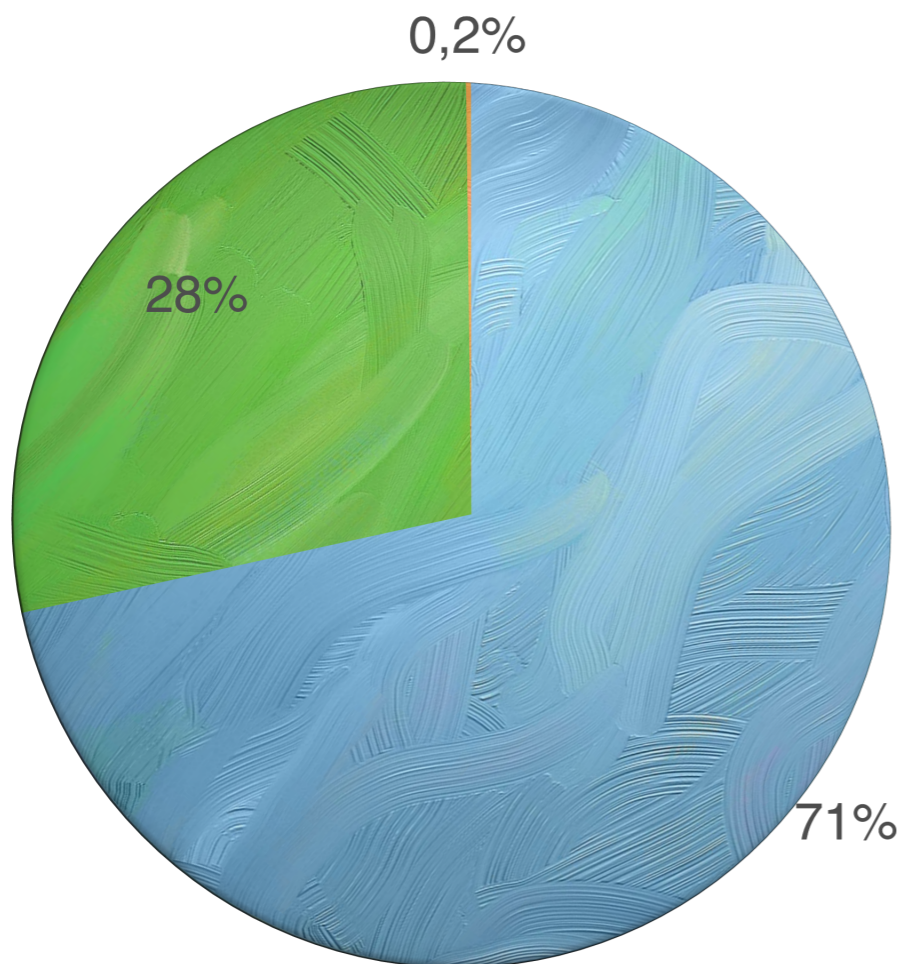
Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* Nov 15 2005;143(10):697-706.

Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* Apr 24 1999;353(9162):1386-9

Профилактика ВТЭО в ОАР

- Профилактика ВТЭО во время пребывания в ОАР проводилась преимущественно низкомолекулярными (71,4%) и нефракционированными гепаринами (28,4%)

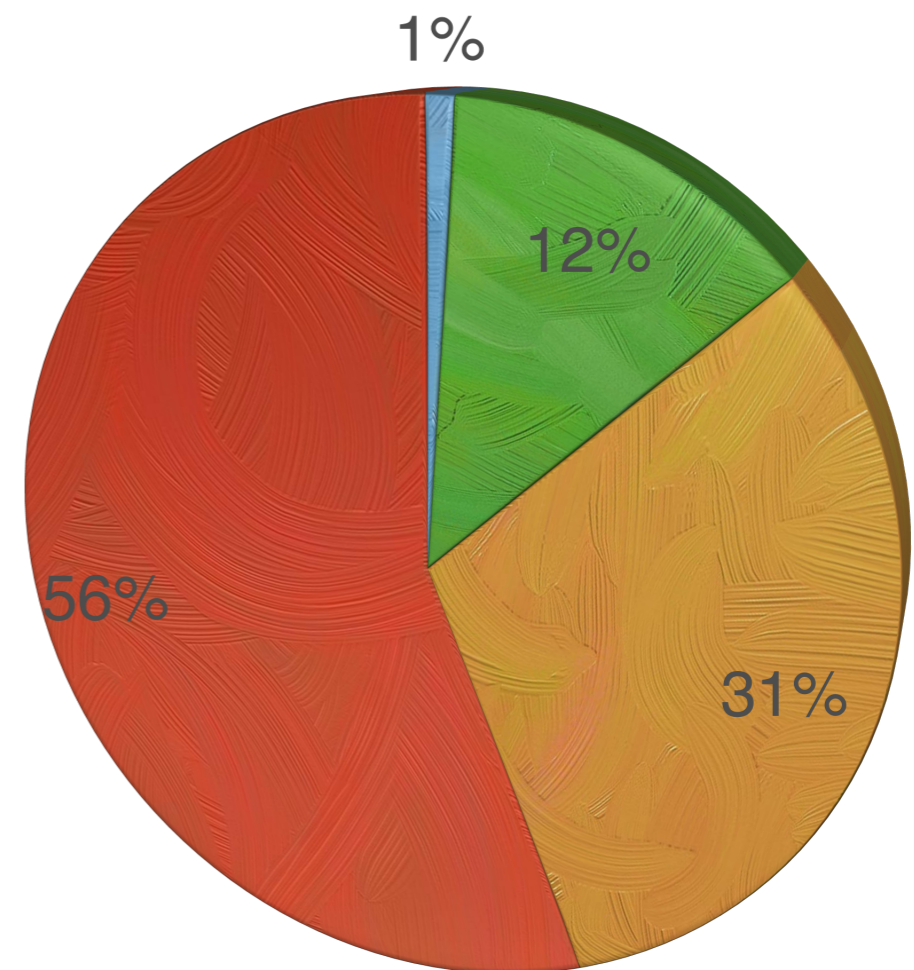
Структура назначений препаратов для профилактики ВТЭО



- Нефракционированными гепаринами
- Низкомолекулярные гепарины
- Другие антикоагулянты

База: 2685 назначений

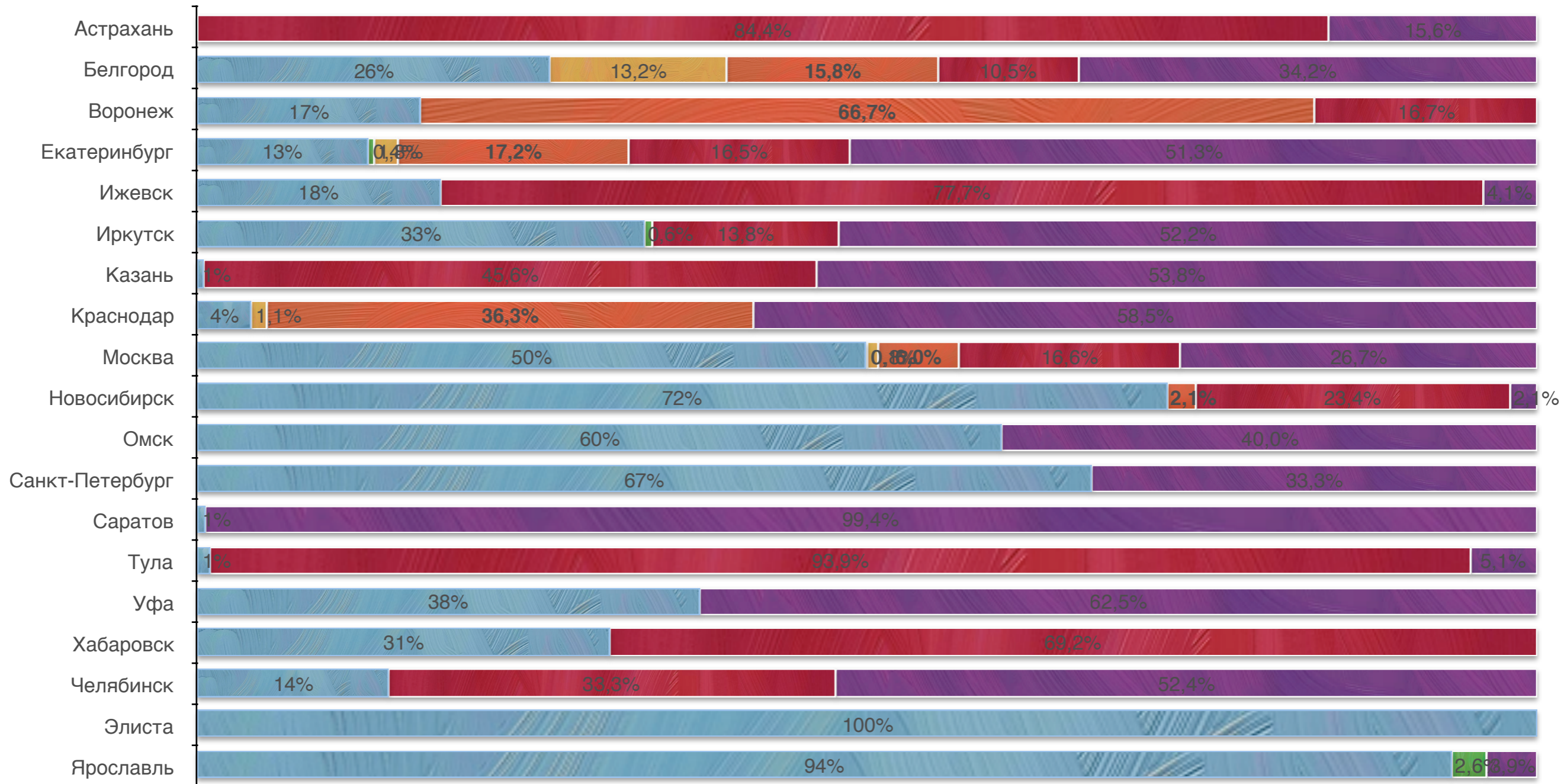
Низкомолекулярные гепарины



- Бемипарин натрия
- Далтепарин натрия
- Надропарин кальция
- Эноксапарин натрия

База: 1918 назначений

Профилактика ВТЭО



■ Нефракционированный гепарин

■ Фондапаринукс натрия

■ Бемипарин натрия

■ Далтепарин натрия

■ Надропарин кальция

■ Эноксапарин натрия

Характеристика пациентов с почечной недостаточностью

Влияние почечной недостаточности на систему гемостаза

EVIDENCE 

- Почечная недостаточность является независимым фактором риска тромбоэмболических осложнений (ОШ 3.7, 95% ДИ 1.2–11.1)

Cook DJ, Crowther M, Meade M, et al. Deep venous thrombosis in medicalsurgical ICU patients: prevalence, incidence and risk factors. Crit Care Med 2005; 33:1565–1571

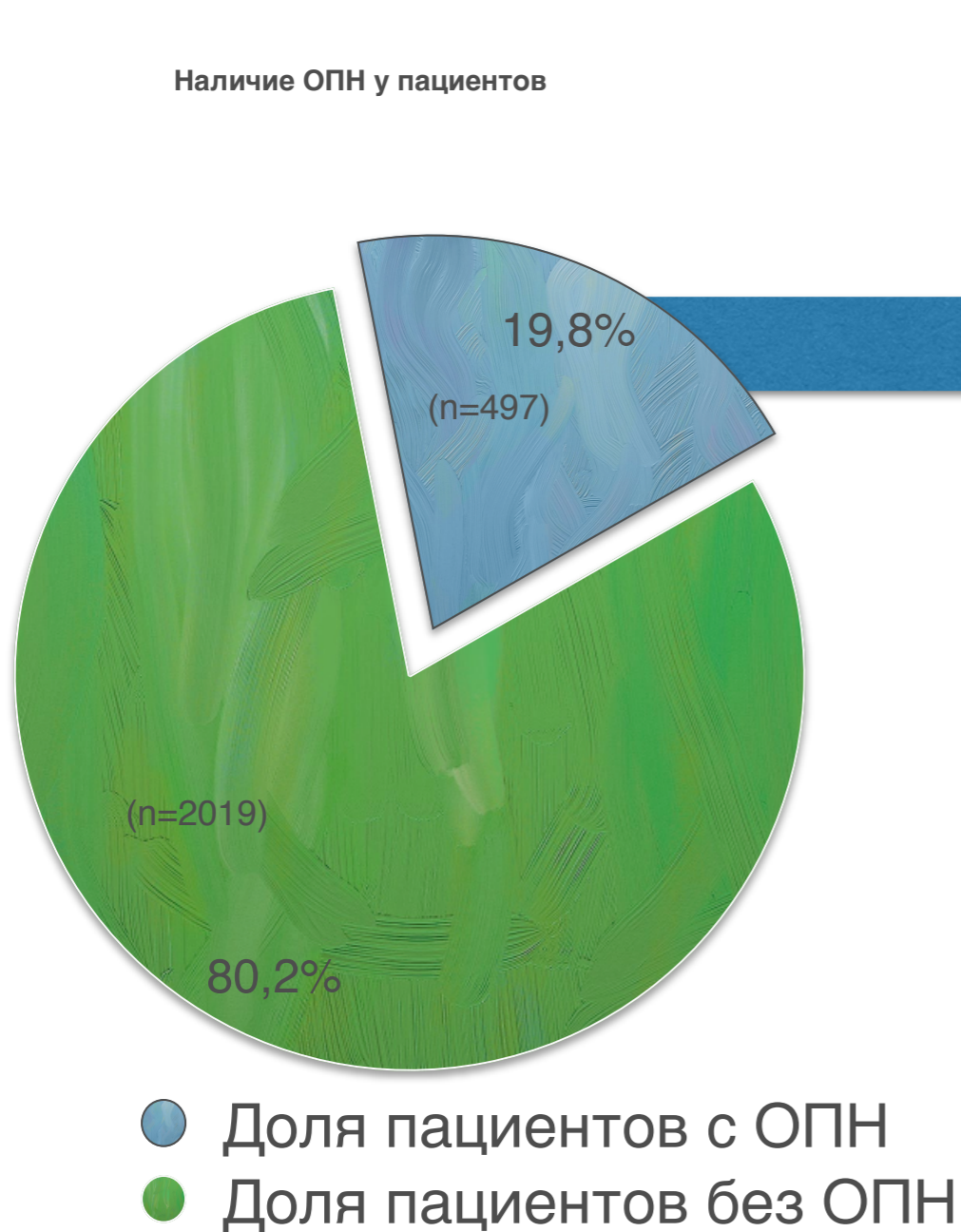
- Снижение клиренса креатинина до 30 мл/мин/1.73м² коррелирует с увеличением частоты тромбозов глубоких вен и риском развития кровотечений

Sohal AS, Gangji AS, Crowther MA, Treleaven D. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. Thromb Res 2006; 118:417–422.

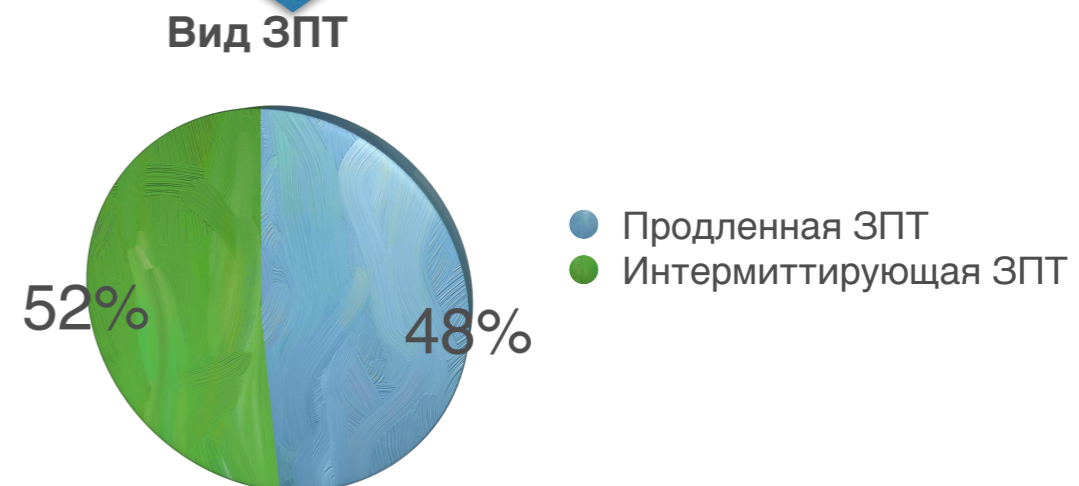
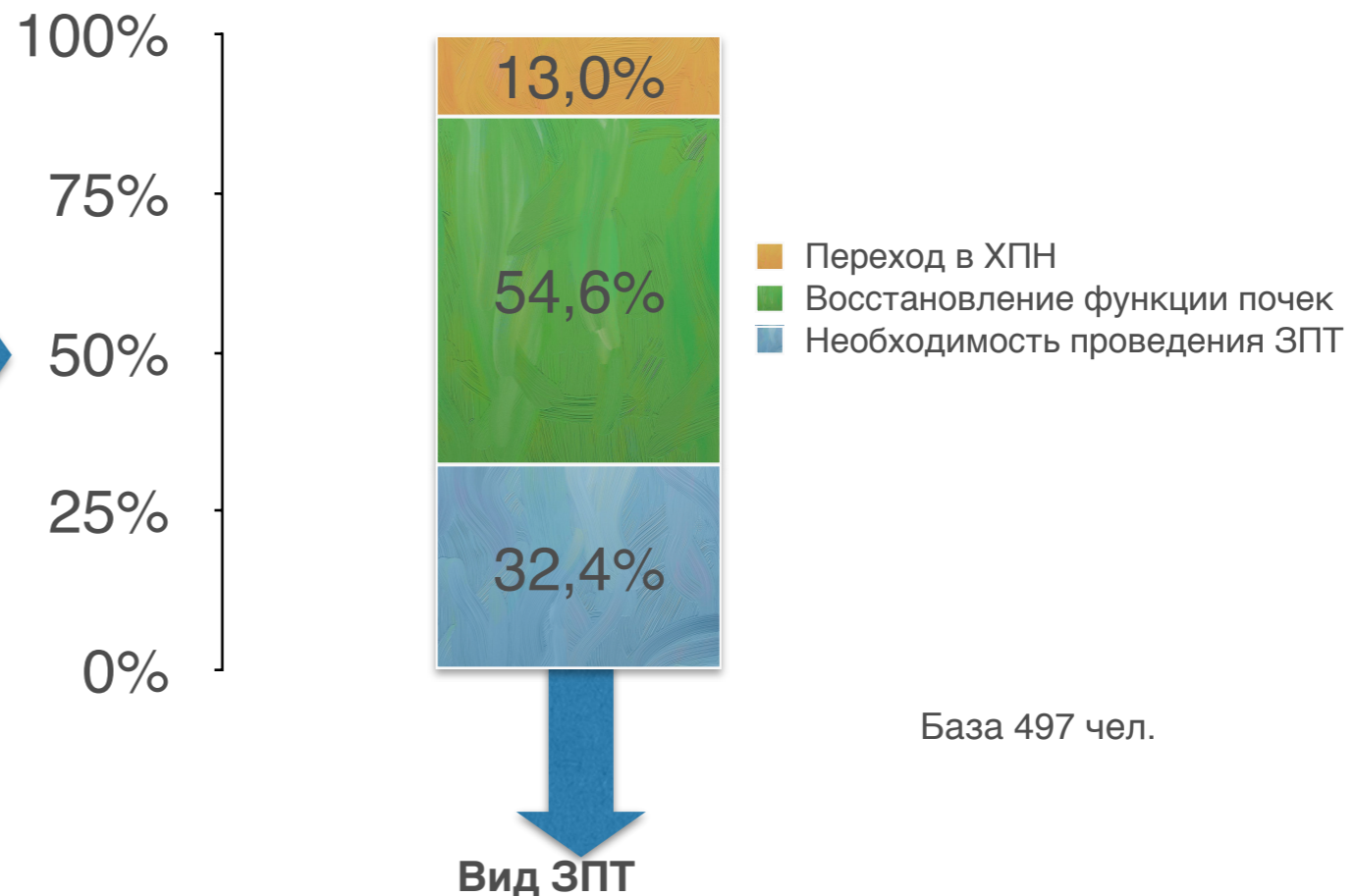
Remuzzi G, Perico N, Zoja C, et al. Role of endothelium-derived nitric oxide in the bleeding tendency of uremia. J Clin Invest 1990; 86:1768–1771.

Пациенты с ОПН

- ОПН во время пребывания в ОАР развивалась у 19,8% пациентов, включенных в исследование.
- У 54,6% из этих пациентов не было показаний к проведению ЗПТ, у 32,4% - были показания к проведению ЗПТ, у 13% пациентов ОПН перешло в ХПН
- В 52% проводилась продлённая ЗПТ, в 48% - интермиттирующая ЗПТ



База 2516 чел.

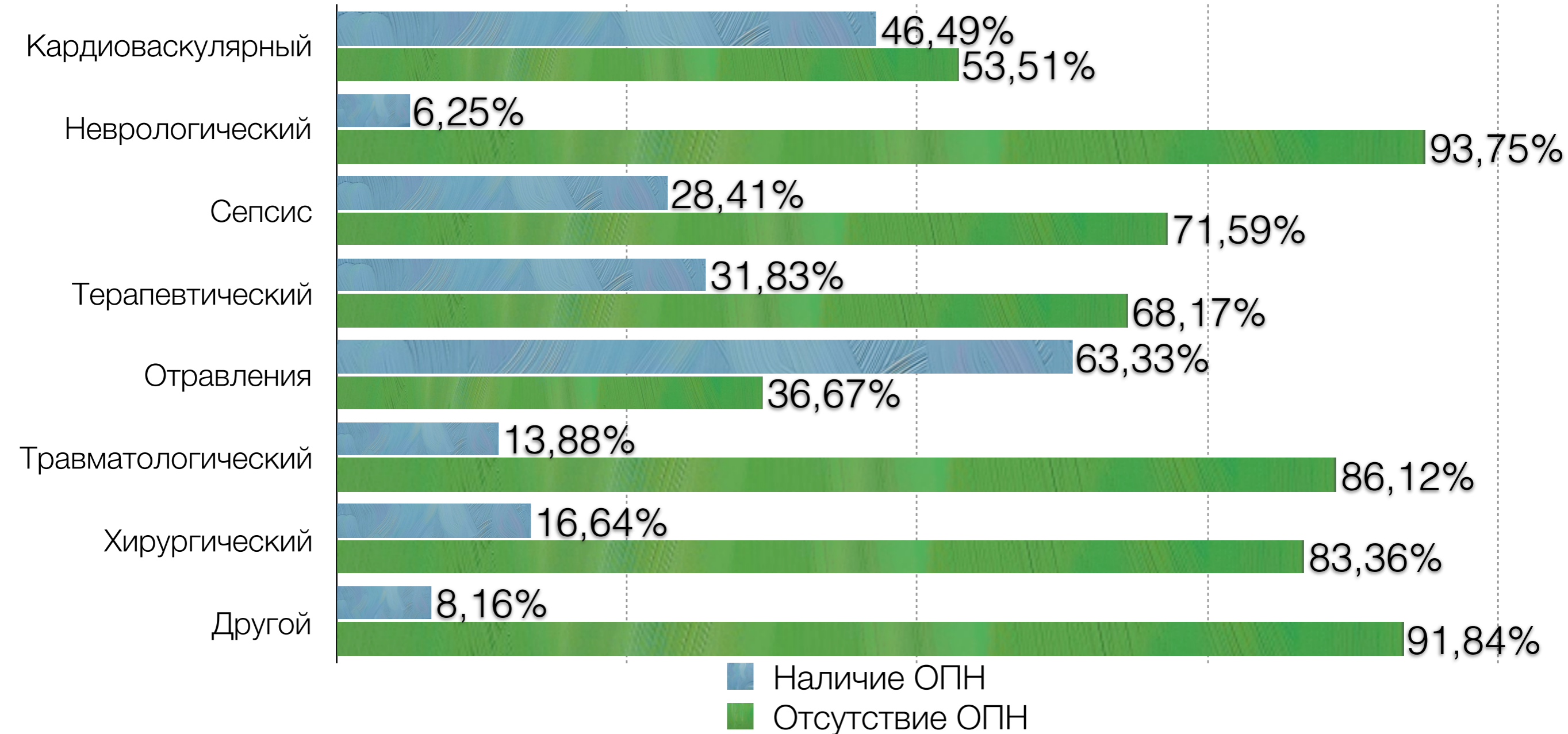


Общая длительность – 6,4 сут. Общая длительность – 7 сут. База 82 чел.

Частота развития ОПН у пациентов различного профиля

EVIDENCE 

- Наиболее часто ОПН развивалась у пациентов с профилем «токсические действия различных веществ» (63,33%), «кардиоваскулярный» (46,49%), «терапевтический» (31,83%) и «сепсис» (28,41%)



Профилактика ТГВ при сепсисе

Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012

R. Phillip Dellinger, MD¹; Mitchell M. Levy, MD²; Andrew Rhodes, MB BS³; Djillali Annane, MD⁴; Herwig Gerlach, MD, PhD⁵; Steven M. Opal, MD⁶; Jonathan E. Sevransky, MD⁷; Charles L. Sprung, MD⁸; Ivor S. Douglas, MD⁹; Roman Jaeschke, MD¹⁰; Tiffany M. Osborn, MD, MPH¹¹; Mark E. Nunnally, MD¹²; Sean R. Townsend, MD¹³; Konrad Reinhart, MD¹⁴; Ruth M. Kleinpell, PhD, RN-CS¹⁵; Derek C. Angus, MD, MPH¹⁶; Clifford S. Deutschman, MD, MS¹⁷; Flavia R. Machado, MD, PhD¹⁸; Gordon D. Rubenfeld, MD¹⁹; Steven A. Webb, MB BS, PhD²⁰; Richard J. Beale, MB BS²¹; Jean-Louis Vincent, MD, PhD²²; Rui Moreno, MD, PhD²³; and the Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup*

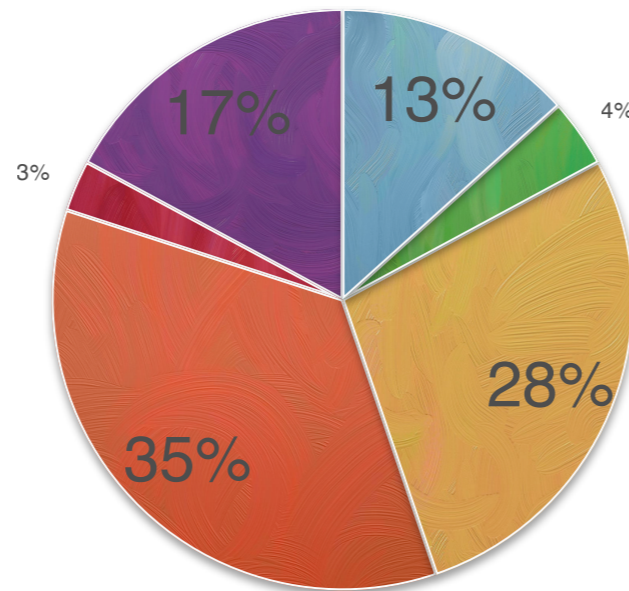
T. Deep Vein Thrombosis Prophylaxis

1. Patients with severe sepsis receive daily pharmacoprophylaxis against venous thromboembolism (VTE) (grade 1B). This should be accomplished with daily subcutaneous low-molecular weight heparin (LMWH) (grade 1B versus twice daily UFH, grade 2C versus three times daily UFH). If creatinine clearance is <30 mL/min, use dalteparin (grade 1A)

Причины развития ОПН у пациентов

- Основная причина развития ОПН у пациентов с профилем «кардиоваскулярный» - состояние после обширного/продолжительного оперативного вмешательства (35%) и сердечно-сосудистая недостаточность (28%); у пациентов с профилем «неврологический» - сердечно-сосудистая недостаточность (27%) и хронические заболевания почек (21%); у пациентов с профилем «сепсис» - инфекционно-токсический шок (64%); у пациентов с профилем «терапевтический» - сердечно-сосудистая недостаточность (37%) и хронические заболевания почек (33%)

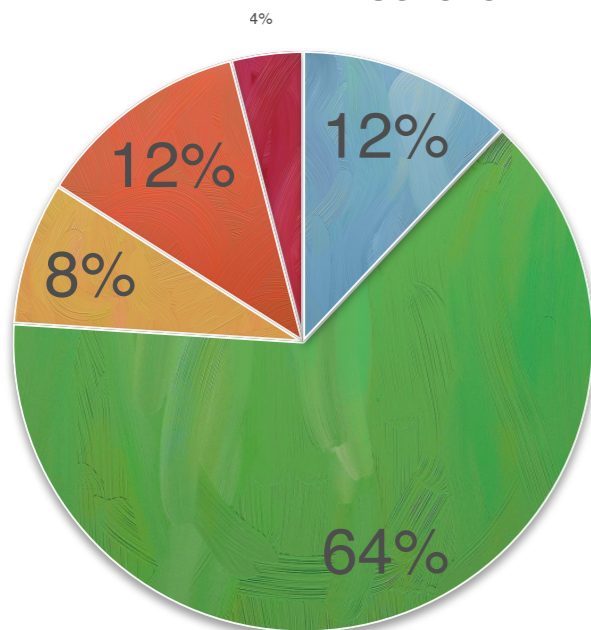
Кардиоваскулярный профиль



- Гиповолемия
- Инфекционно-токсический шок
- Сердечно-сосудистая недостаточность
- Состояние после длительного оперативного вмешательства
- Хронические заболевания почек
- Шок (неинфекционной этиологии)

База: 105 чел.

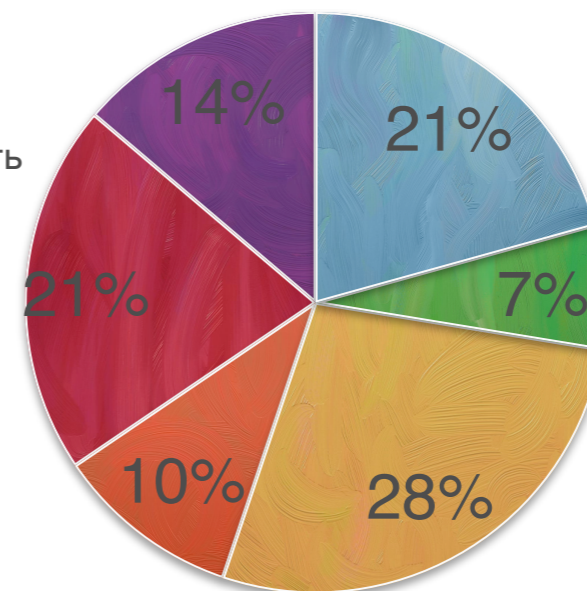
Сепсис



- Гиповолемия
- Инфекционно-токсический шок
- Сердечно-сосудистая недостаточность
- Хронические заболевания почек
- Шок (неинфекционной этиологии)

База: 25 чел.

Неврологический профиль



- Гиповолемия
- Инфекционно-токсический шок
- Сердечно-сосудистая недостаточность
- Состояние после обширного/продолжительного оперативного вмешательства
- Хронические заболевания почек
- Шок (неинфекционной этиологии)

База: 29 чел.

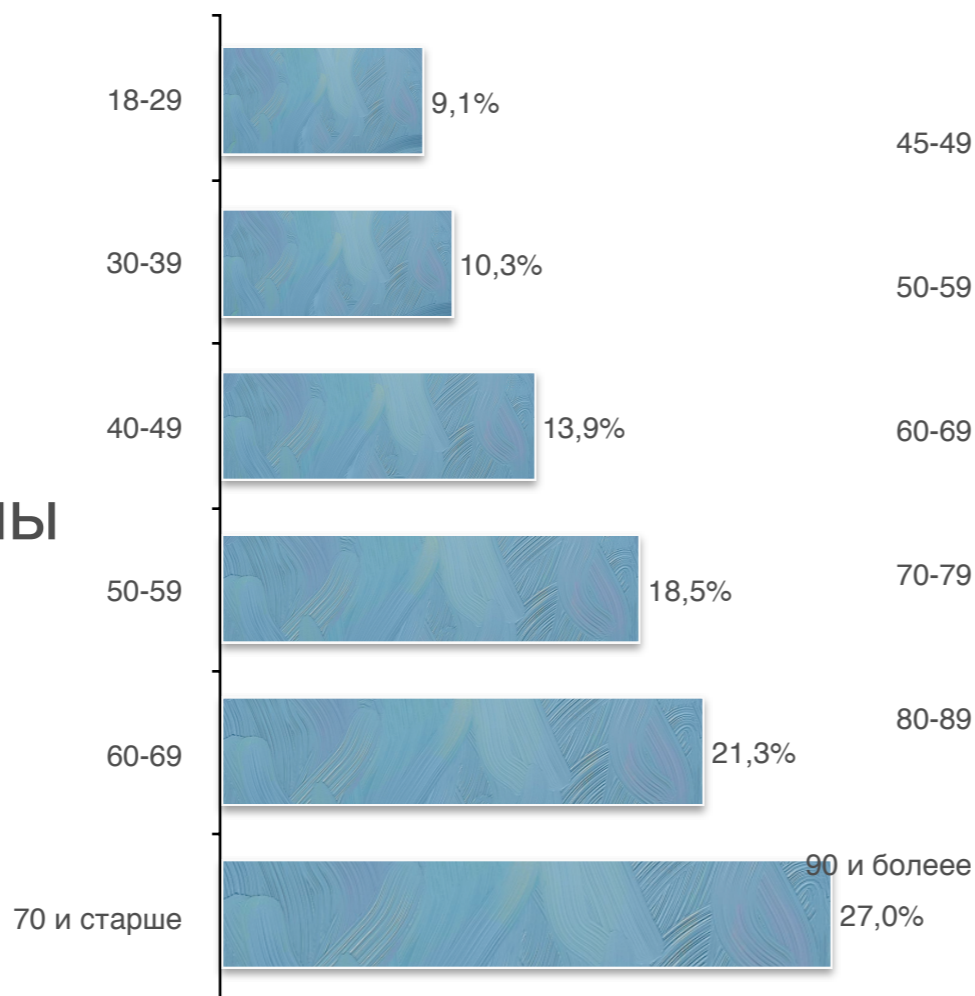
Социально-демографические данные

- 61% пациентов с ОПН составляют женщины, 39% - мужчины
- Средний возраст пациентов с ОПН – 57,4 года. В том числе у мужчин – 55,3 года, женщин – 60,5 лет
- Средний вес пациентов с ОПН – 81,4 кг. В том числе у мужчин – 84,3 кг, у женщин – 77,0 кг

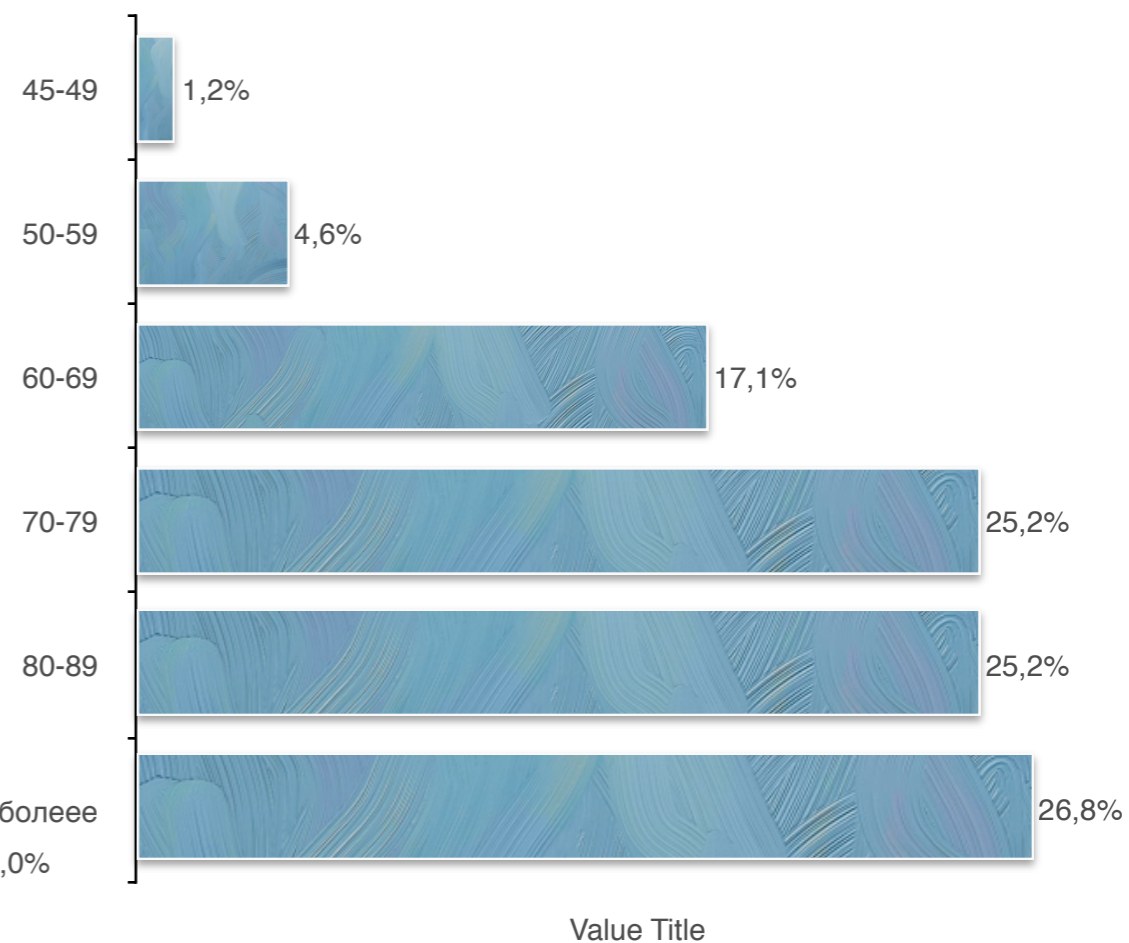
ПОЛ ПАЦИЕНТОВ



ВОЗРАСТ ПАЦИЕНТОВ, ЛЕТ



ВЕС ПАЦИЕНТОВ, КГ



Основной диагноз и причины поступления в ОАР пациентов с ОПН

- Наибольшую долю в структуре диагнозов пациентов с ОПН занимают заболевания пищеварительной системы (25%), сердечнососудистые заболевания (21%), метаболические нарушения (17%) и нефрологические, урологические и гинекологические заболевания (13%)

Причины поступления в ОАР



Сопутствующие заболевания

57% пациентов с ОПН в исследовании имели сопутствующие заболевания. Наибольшую долю среди сопутствующих заболеваний занимали сердечная недостаточность NYHA III-IV (22,7%), сахарный диабет (16,7%) и ХОБЛ (15,5%)



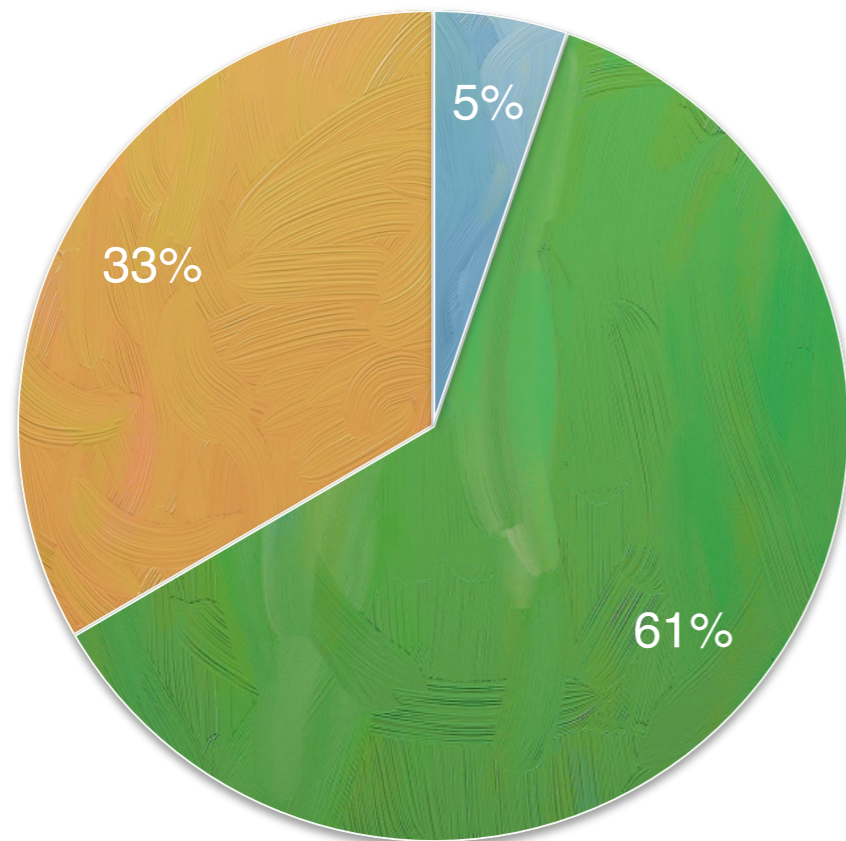
Оценка отношения риска развития ОПН

- мужской пол (OR (95%CI) 1,53 p=0,0011)
- возраст старше 70 лет (OR (95%CI) 1,26 p=0,066)
- сопутствующие болезни почек (OR (95%CI) 4,2 p=0,032)
- сердечно-сосудистые заболевания (OR (95%CI) 2,44 p<0,001)
- масса тела более 90 кг (OR (95%CI) 1,38 p=0,0003)
- сепсис (OR (95%CI) 1,87 p<0,001)

Исходы пребывания в ОАР и ЛПУ пациентов с ОПН

- Пребывание в ОАР закончилось переводом в другое отделение для 61% пациентов и в другое ОАР – для 5%. Среди них госпитализация завершилась выздоровлением у 93% пациентов. 34% пациентов, вошедших в исследование, умерли

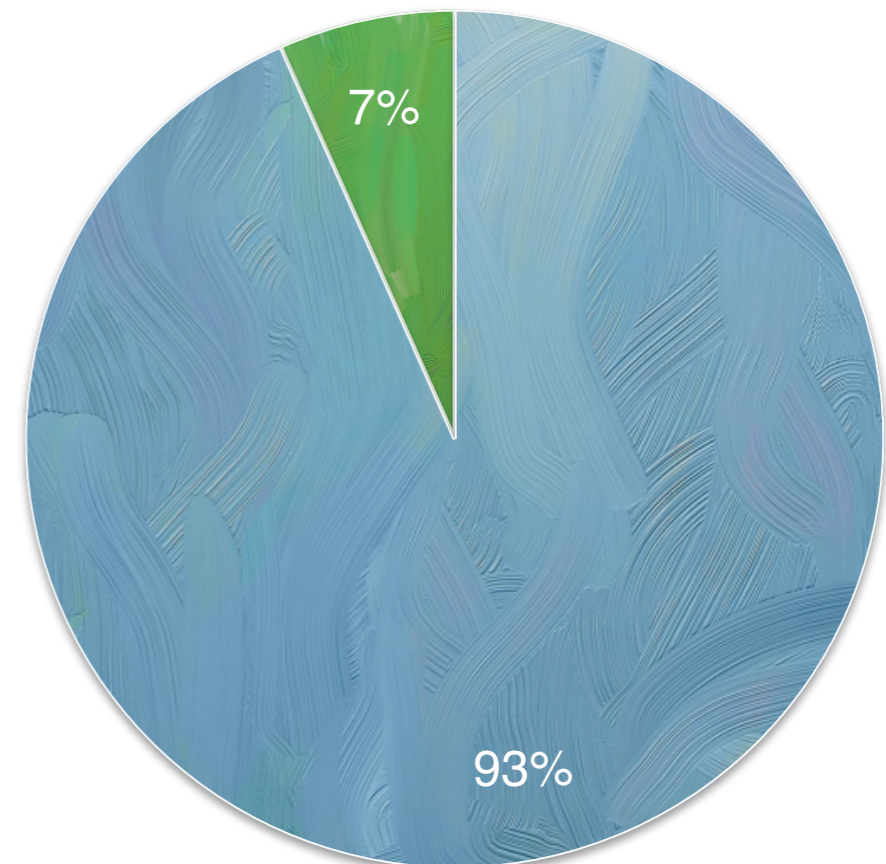
Исходы пребывания пациентов в ОАР



● Другое ОАР ● Другое отделение ● Смерть

База: 497 чел.

Исходы госпитализации



● Выздоровление ● Смерть

База: 331 чел.

Нарушение функции почек

способствует изменению фармакокинетики
большинства лекарственных препаратов,
применяемых в рамках комплексной интенсивной
терапии

Низкомолекулярные гепарины у больных с тяжелой почечной дисфункцией

Мета-анализ

18 исследований

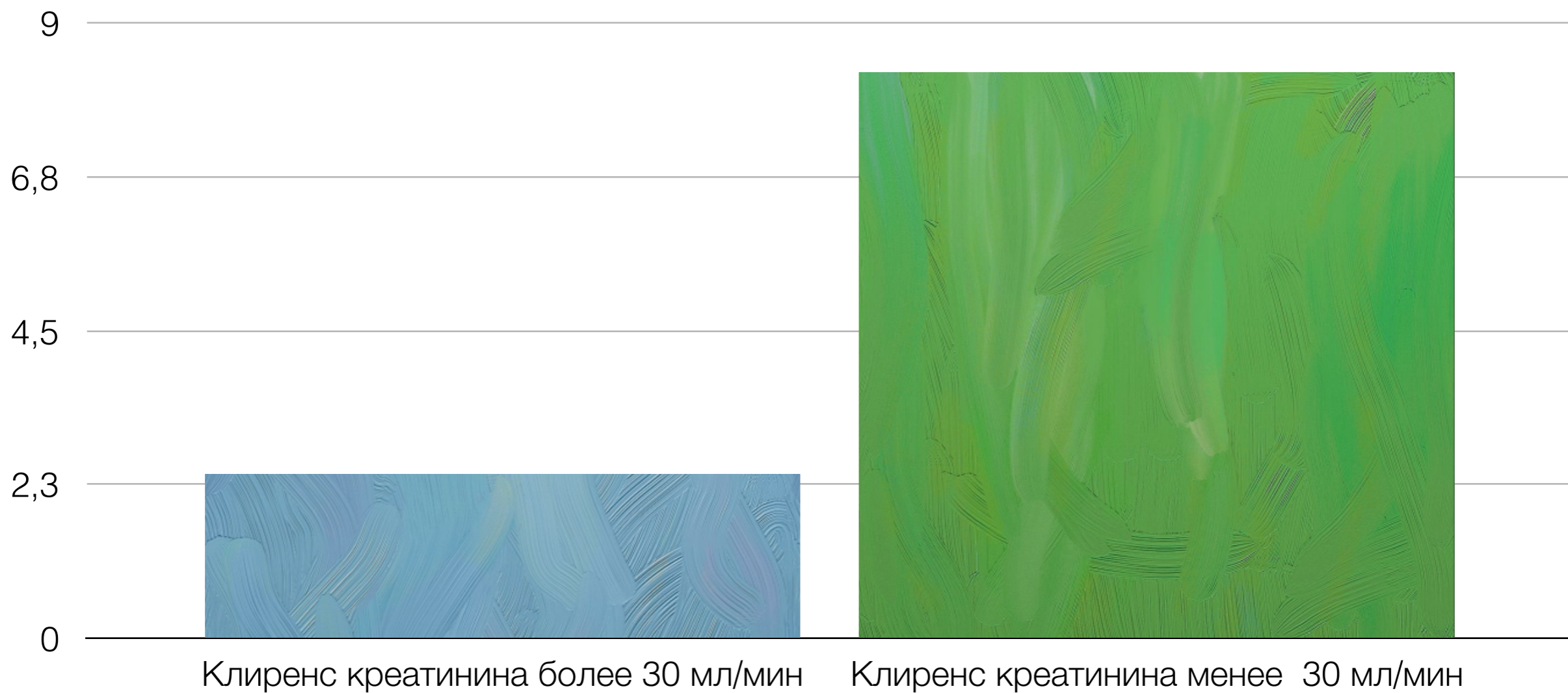
15 исследований Эноксипарин

2 исследования Тинзапарин

1 исследование Далтепарин

Низкомолекулярные гепарины у больных с тяжелой почечной дисфункцией

Частота кровотечений при использовании эноксипарина



Профилактика тромботических осложнений у критических пациентов с тяжелой почечной дисфункцией с использованием далтепарина (5000 ЕД/сут). DIRECTstudy

Проспективное мультицентровое исследование

138 пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин

1. Оценка уровня анти Ха - активности
2. Частота развития тромботических осложнений
3. Частота развития кровотечений

Эффективность Далтепарина

- Пиковая активность анти Ха – фактора колебалась в диапазоне 0,29 – 0,34 ЕД/мл
- Не было получено данных за накопление препарата выше безопасных значений
- Базовый уровень анти Ха – фактора не превышал 0,4 ЕД/мл

Эффективность Далтепарина

- Бессимптомные тромбозы были выявлены у 7 пациентов (5,1%)
- Не было зафиксировано эпизодов тромбоэмболии

Безопасность Далтепарина

- Кровотечения были выявлены у 10 (7,2%) пациентов
- Не было выявлено прямой зависимости между уровнем активности анти Ха – фактора и эпизодами кровотечения

Вывод

Настоящее исследование выявило высокую частоту развития ОПН у больных в ОРИТ - 19,8%

Наиболее часто ОПН развивалась у пациентов с профилем «токсические действия различных веществ» (63,3%), «кардиоваскулярный» (46,4%), «терапевтический» (31,8%) и «сепсис» (28,4%)

О чем задуматься?

Несмотря на значительную доказательную базу эффективности и безопасности различных фармакологических средств профилактики ТГВ и ВТЭО у этой группы больных - в большинстве случаев этот факт не учитывается при составлении программы интенсивной терапии.