



Носовые кровотечения как осложнение анти тромботической терапии

Извин А.И.¹, Вешкурцева И.М.², Кузнецова Н.Е.³

¹д.м.н., профессор кафедры ортопедической и хирургической стоматологии с курсом ЛОР-болезней ФГБОУ ВО ТюмГМУ МЗ РФ

²к.м.н., доцент курса клинической фармакологии кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ТюмГМУ МЗ РФ,

Врач-клинический фармаколог ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» и

³к.м.н., доцент кафедры ортопедической и хирургической стоматологии с курсом ЛОР-болезней ФГБОУ ВО ТюмГМУ МЗ РФ, заведующая детским отделением оториноларингологии ГБУЗ ТО «ОКБ № 2»

30.01.2022 г

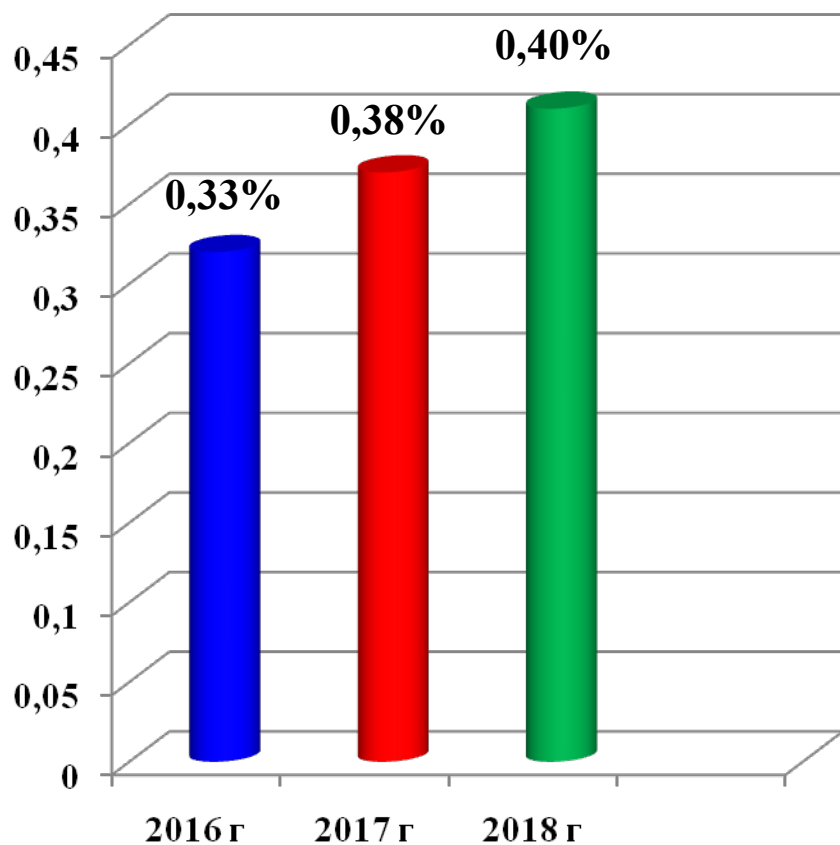
Тюмень

АКТУАЛЬНОСТЬ

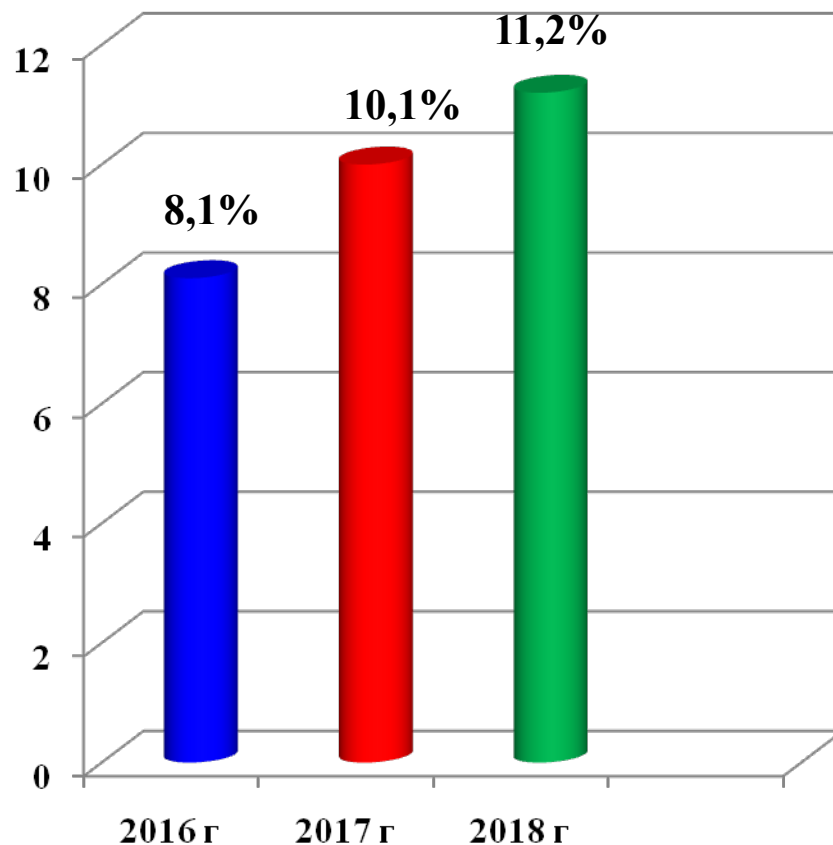
- **Одной из причин всех кровотечений в клинической практике является использование антитромботической терапии (АА, АК)** Hart R.G., et al., 1999; Kearon C., 2004; Hart R.G., et al., 2005; Lanas A. et al., 2006; Granger C.B., et al., 2011; Patel M.R., et al., 2011;
- **Носовые кровотечения (НК) занимают 1 место среди всех спонтанных кровотечений из ВДП**
- **Распространенность НК – у 60% населения**
- **11-25% из них требуют госпитализации, имеется риск летального исхода** Lacroix J.S., et al., 1997; Архипова Ю.В., 2000; Мамедов М.М., 2011;
- **В ЛОР практике по данным различных авторов (НК) встречаются от 3 до 20,5%**
- **На фоне антитромботической терапии НК занимают 2 место после ЖКК** Mehran R., et al., 2011
- **В последние годы – увеличение частоты НК** Петров В.В., 2005;

Частота НК (по данным ОКБ № 2)

**% от общего количества пациентов,
выписанных из стационара**



**% от общего количества пациентов,
выписанных из ЛОР-отделения**



Причины роста частоты НК

- **Взросление населения**
- **У 25% пациентов ≥ 75 лет – 4-5 заболеваний
 ≥ 85 лет - ≥ 6 заболеваний**
- **Коморбидные состояния: АГ, ИБС, ИИ, ФП, протезирование клапанов сердца, суставов, ВТГВ, ТЭЛА, ВИЧ-инфекция, онкопатология, нарушение функции печени и/или почек и др.**
- **Использование антитромботических средств с лечебной и/или профилактической целью: АСК, клопидогрел, варфарин, дабигатран, ривароксабан, апиксабан и др.**

Система гомостаза



Противосвертывающая система

Свертывающая система

Клиническая значимость антитромботических препаратов

Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients/. C Baigent, C Sudlow, R Collins, et al., BMJ. 2002 Jan 12;324(7329):71-86.

CONCLUSIONS:

Aspirin (or another oral antiplatelet drug) is

Низкие дозы аспирина (75-150 мг/сут) являются эффективным антиагрегантным средством в профилактике ИИ, инсульта, церебральной ишемии у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией, ИМ, АГ, ФП

При острых ситуациях (ОКС) – требуются более высокие дозы (минимум 150 мг)

loading dose of at least 150 mg aspirin may be required. Adding a second antiplatelet drug to aspirin may produce additional benefits in some clinical circumstances, but more research into this strategy is needed..

Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE

Эффективность перорального **ривароксобана** была сопоставима с комбинацией эноксапарина и варфарина в терапии ВТЭ, с меньшим риском развития больших кровотечений

Dabiga
atrial fi
Yusuf S
N Engl
CONCL
In patie
at a dos

Профилактика ИМ, ИИ, тромбозов при ФП, ВТЭО после протезирования клапанов сердца, т/б или коленного суставов, при онкопатологии и др.

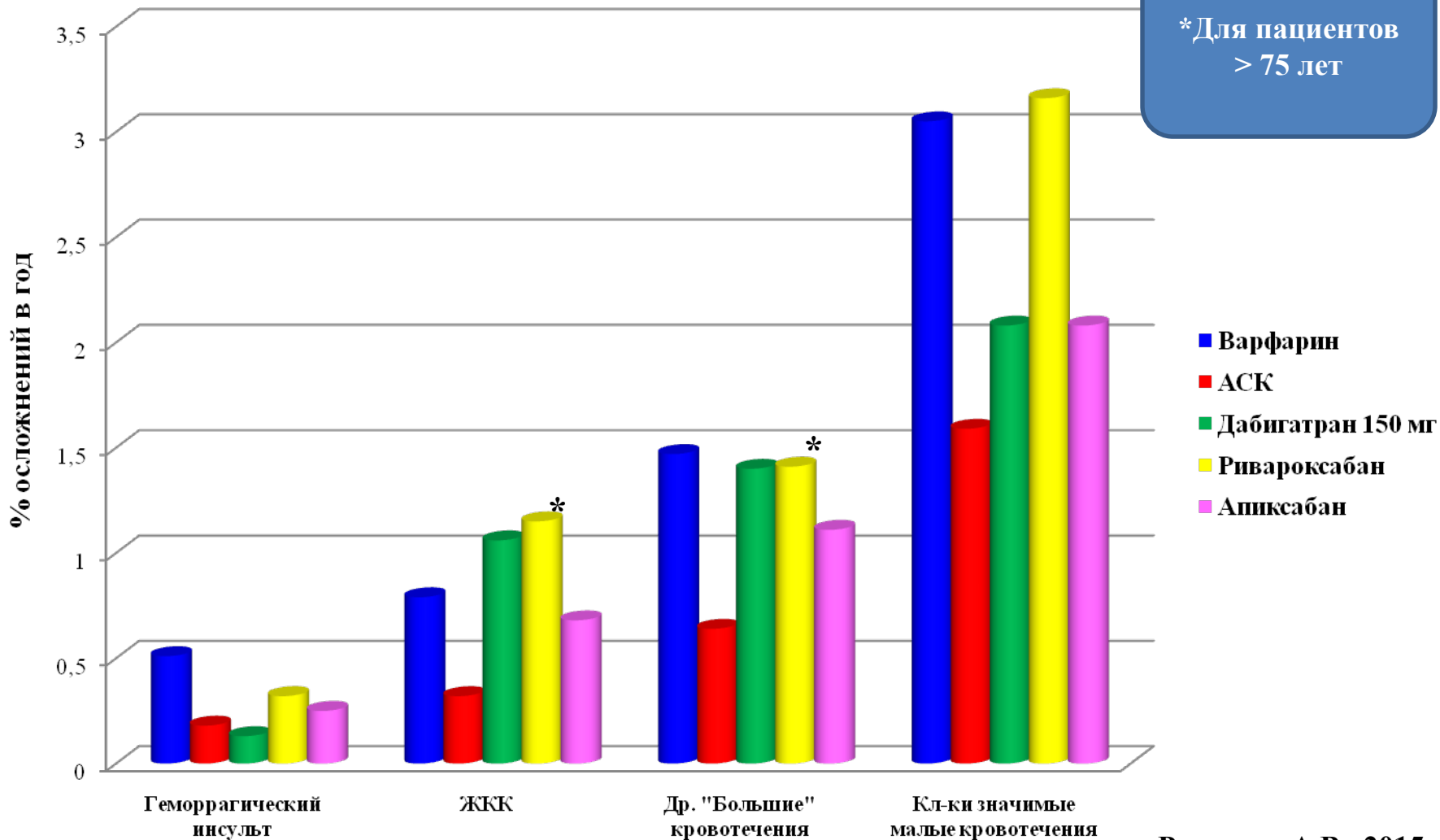
У пациентов частоте развития инсульта и системной эмболии был сопоставим с варфарином, риск больших кровотечений – ниже; в дозе 150 мг – риск инсульта и эмболий ниже, но частота больших кровотечений - сопоставима с варфарином

A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee

Длительное использование **клопидогреля** у пациентов с атеросклерозом сосудов более эффективно, чем АСК в предотвращении ИИ, ИМ, сосудистой смерти. Профиль безопасности сопоставим со средними дозами АСК

clopidogrel is at least as good as that of medium-dose aspirin

Частота осложнений при использовании различных пероральных анти тромботических средств (% пациентов в год)



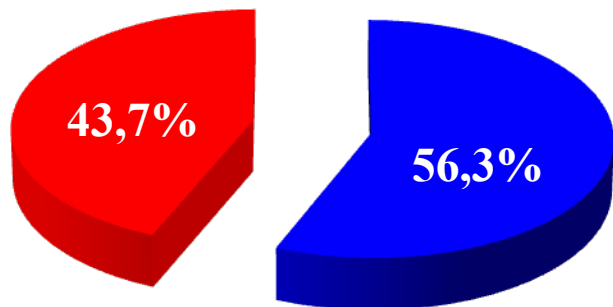
Материалы и методы

- 1. Анализ статистических данных о количестве пациентов (n=294), выписанных из стационара с диагнозом R04.0 Носовое кровотечение за период – 2016-2018 гг.**
- 2. Ретроспективный анализ медицинской документации пациентов с диагнозом R04.0 Носовое кровотечение, выписанных из ЛОР-отделения, за 2018 г. (105 историй болезни)**



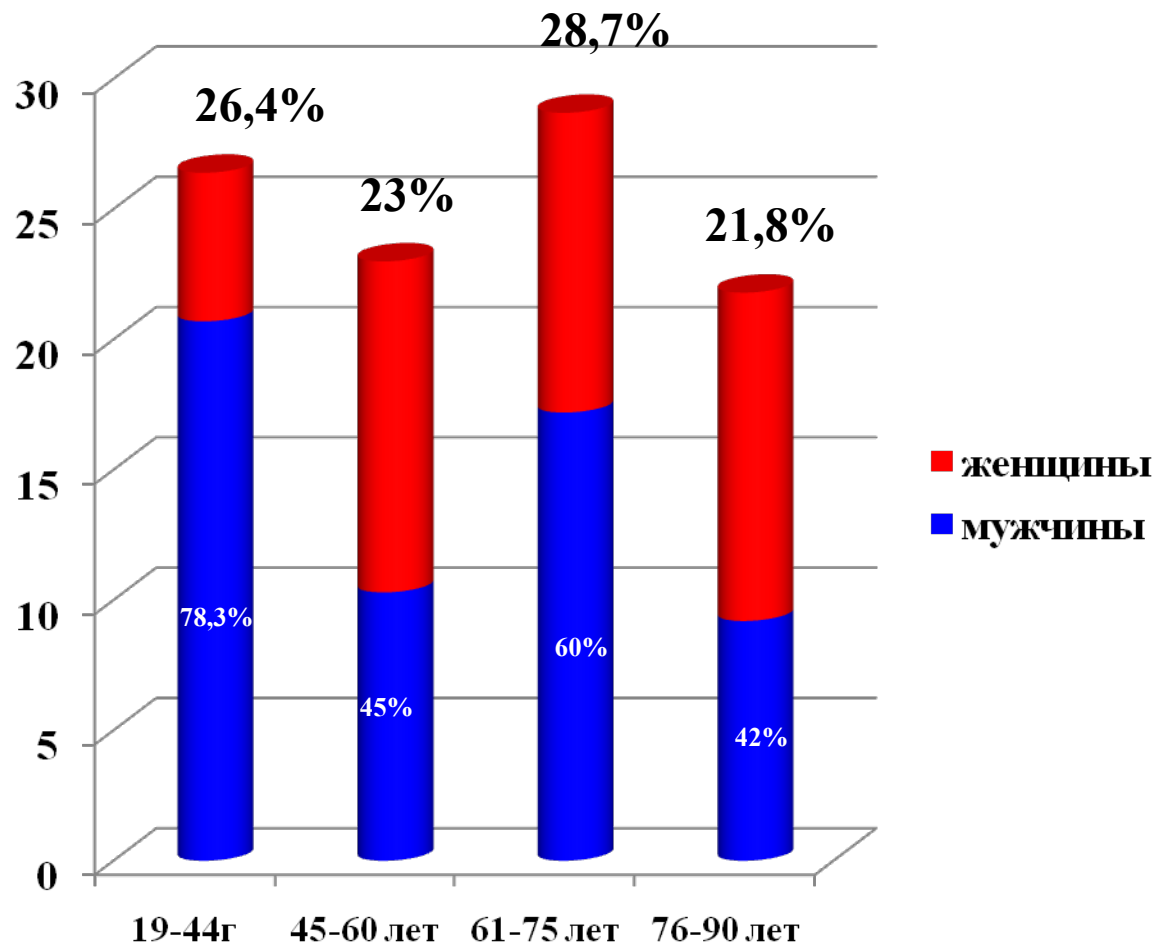
Результаты

Пол

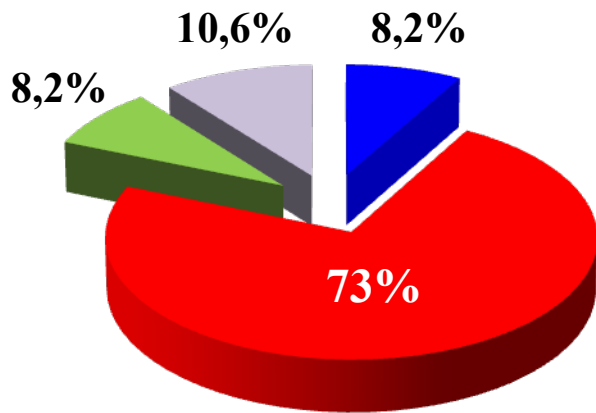


■ Мужчины
■ Женщины

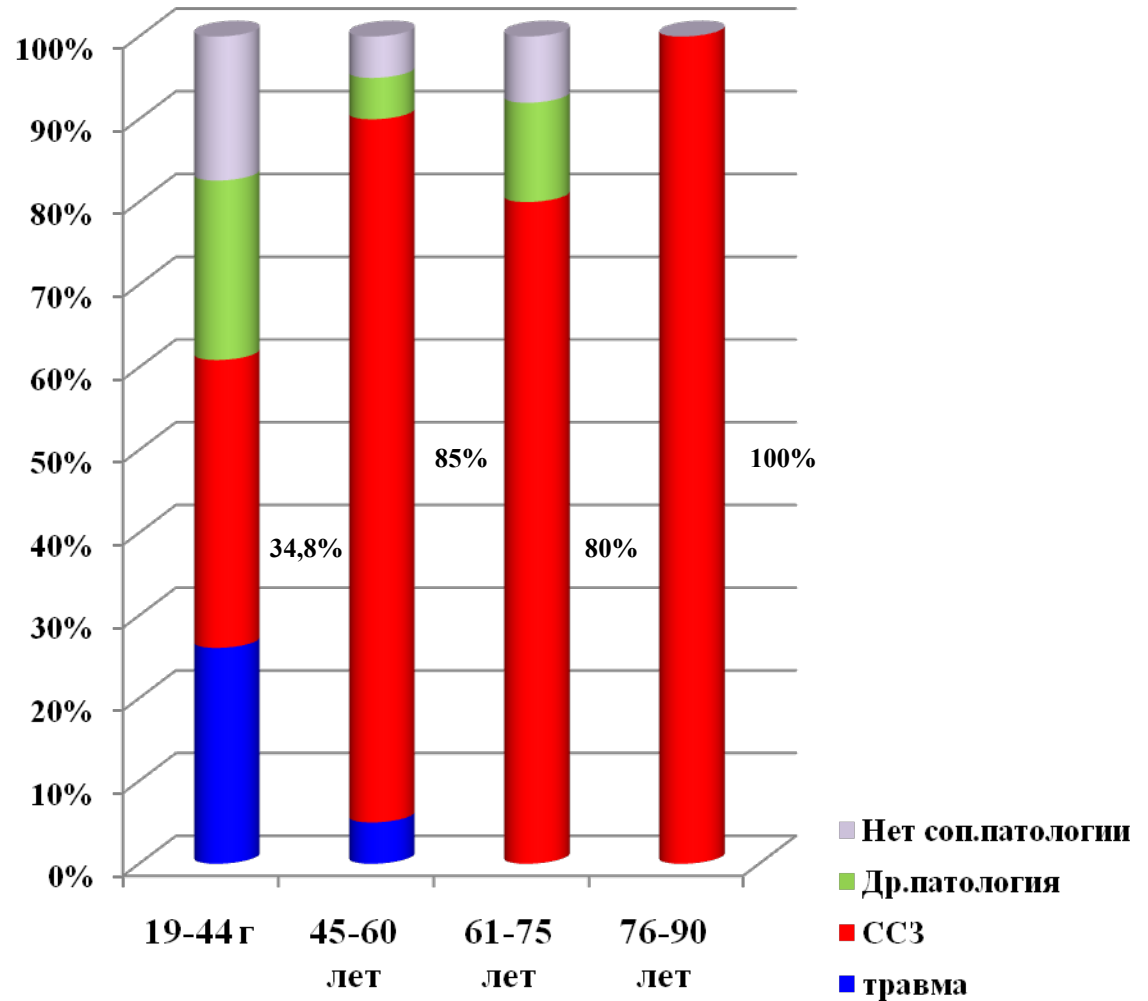
Возраст



Нозология

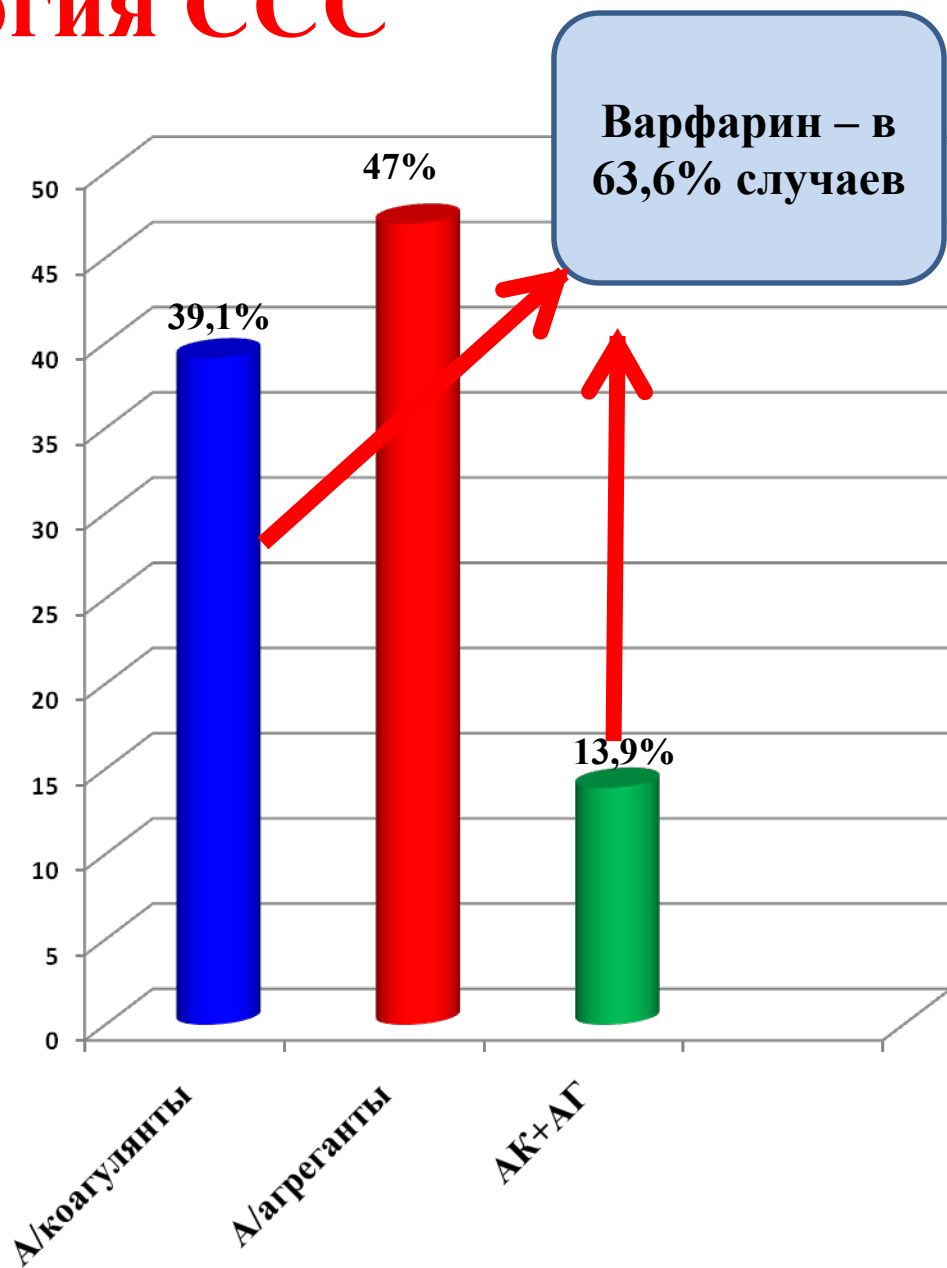
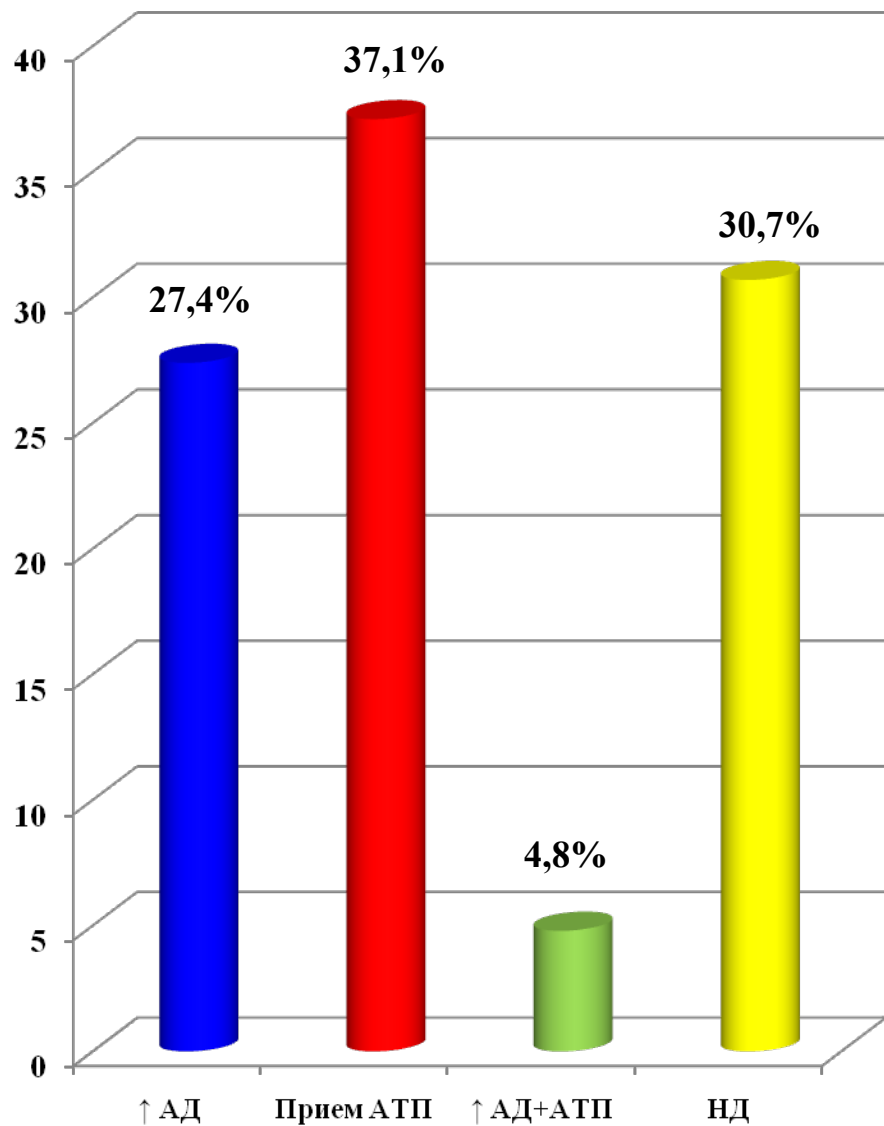


- травма
- ССЗ
- Др.патология
- Нет сооп.патологии



- Нет сооп.патологии
- Др.патология
- ССЗ
- травма

Патология ССС



Почему варфарин?

- Список ЖНВЛП и ТПГГ: Варфарин, АСК, клопидогрел, дабигатран, ривароксабан

Препарат/ССД	Форма выпуска	Стоимость упаковки (руб)	Стоимость месячного курса (руб)
Варфарин/5 мг	2,5 мг № 100	194	116,4
Дабигатран/300 мг	150 мг № 180	9440	3146,7
Апиксабан/10 мг	5 мг № 60	2026	2026
Ривароксабан/20 мг	10 мг № 100	8103	4861,8

Варфарин: 70 лет в строю



- **1948 г.** - Синтез варфарина, зарегистрирован как яд для грызунов
- **1954 г.**- варфарин был одобрен для применения у людей
- **1956 г.** - Президент США Дуайт Эйзенхауэр один из первых принимал варфарин после инфаркта миокарда.

Ограничения терапии Варфарином

**Непредсказуемый
ответ**

**Узкое
терапевтическое окно
(диапазон МНО 2-3)**

**Медленное развитие/
окончание эффекта**

**Терапия
Варфарином имеет
ряд ограничений,
что затрудняет его
применение в
клинической практике**

**Взаимодействия
со многими
пищевыми продуктами**

**Взаимодействия
со многими лекарствен-
ными препаратами**

**Резистентность
к варфарину**

**Постоянный контроль
антикоагулянтного
эффекта**



**Необходимость
в частой коррекции
дозы**

**Полиморфизм в генах CYP2C9, VKORC1, отвечающих за действие Варфарина
При наличии мутантных аллелей – выше риск кровотечений
(В РФ – у 32% пациентов, получающих варфарин Аркадьева Г.В.и соавт, 2007)**

Ограничения терапии Варфарином

**Непредсказуемый
ответ**

**Узкое
терапевтическое окно
(диапазон МНО 2-3)**

**Медленное развитие/
окончание эффекта**

**Терапия
Варфарином имеет
ряд ограничений,
что затрудняет его
применение в
клинической практике**

**Взаимодействия
со многими
пищевыми продуктами**

**Взаимодействия
со многими лекарствен-
ными препаратами**

**Резистентность
к варфарину**

**Постоянный контроль
антикоагулянтного
эффекта**

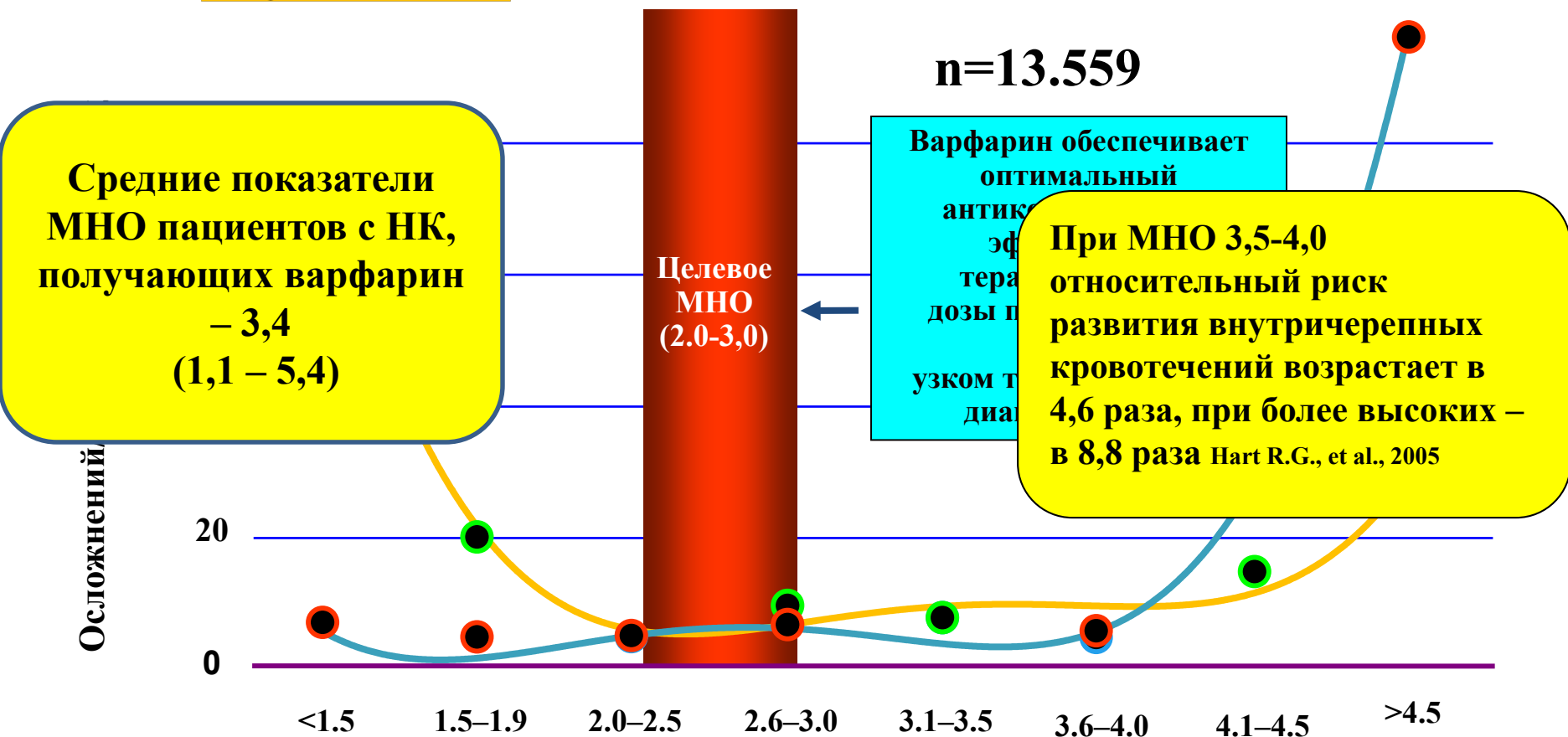


**Необходимость
в частой коррекции
дозы**

Адекватная доза варфарина

● Ишемический инсульт

● Геморрагический инсульт



Ограничения терапии Варфарином

**Непредсказуемый
ответ**

**Узкое
терапевтическое окно
(диапазон МНО 2-3)**

**Медленное развитие/
окончание эффекта**

**Терапия
Варфарином имеет
ряд ограничений,
что затрудняет его
применение в
клинической практике**

**Взаимодействия
со многими
пищевыми продуктами**

**Взаимодействия
со многими лекарствен-
ными препаратами**

**Резистентность
к варфарину**

**Постоянный контроль
антикоагулянтного
эффекта**



**Необходимость
в частой коррекции
дозы**

Пищевые продукты, увеличивающие действие варфарина



- Клюквенный сок
- Гранатовый сок
- Грейпфрутовый сок
- Манго, папайя, ананас, киви
- Чеснок
- Шалфей, корень имбиря
- Квашенная капуста
- Продукты, содержащие большое количество vit E
- Малые дозы алкоголя

Ограничения терапии Варфарином

**Непредсказуемый
ответ**

**Узкое
терапевтическое окно
(диапазон МНО 2-3)**

**Медленное развитие/
окончание эффекта**

**Терапия
Варфарином имеет
ряд ограничений,
что затрудняет его
применение в
клинической практике**

**Взаимодействия
со многими
пищевыми продуктами**

**Взаимодействия
со многими лекарствен-
ными препаратами**

**Резистентность
к варфарину**

**Постоянный контроль
антикоагулянтного
эффекта**



**Необходимость
в частой коррекции
дозы**

В общей сложности 893 ЛП взаимодействуют с варфарином

**219 ЛП –
выраженное
взаимодействие**



**467 ЛП –
умеренное
взаимодействие**



**207 ЛП –
незначительное
взаимодействие**

Взаимодействия варфарина

Повышают МНО

Снижают МНО

Specific Drugs Reported

acetaminophen
alcohol
allopurinol
aminosalicylic acid
amiodarone HCl
argatroban
aspirin
atenolol
atorvastatin
azithromycin
bivalirudin
captopril
cefazolin
cefepime
ceftriaxone
ciprofloxacin

cisplatin
clarithromycin
clofibrate
COUMADIN
cyclophosphamide
danazol
dextran
dextrothyroxine
diazoxide
diclofenac
dicumarol
diflunisal
disulfiram
doxycycline
erythromycin
esomeprazole
ethacrynic acid
ezetimibe

omeprazole
oxandrolone
oxaprozin

**АСК, апиксабан, гепарин,
амиодарон, статины (А, Ф, С), дигоксин
ацетаминофен, метамизол, ибупрофен,
диклофенак и др.НПВС,
пенициллины, цефалоспорины 2-4 поколений,
метронидазол, азитромицин, кларитромицин,
тетрациклины, ципрофлоксацин, левофлоксацин,
флуконазол, итраконазол
вальпроаты, антидепрессанты,
омепразол, лансопразол, эзомепразол,
глибенкламид и др.**

**В 85,7% случаев –
лекарственные
взаимодействия**

Другое...

- **Возраст старше 65 лет (57,1%)**
- **Артериальная гипертензия (85,7%)**
- **Хроническая сердечная недостаточность (100%)**
- **Хроническая почечная/печеночная недостаточность (-)**
- **Гипертиреоз (-)**
- **Высокая температура**
- **Инфекция (вирусная/бактериальная)**
- **Тошнота, рвота**
- **Диарея**

Новые антикоагулянты

- **Ривароксабан (18,2%), дабигатран (9,1%), аликсабан (9,1%) - более удобны в применении:**
 - **не требуют подбора дозы по результатам специфических коагуляционных тестов (МНО)**
 - **меньше чем антагонисты витамина К (варфарин) взаимодействуют с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.**

Междисциплинарный подход в профилактике геморрагических осложнений при приеме варфарина

- Работа «кабинетов контроля антикоагулянтной терапии» в амбулаторных условиях (Москва, С-Пб, Архангельск и др.)**
- Проведение «школ для пациентов, получающих варфарин»**
- Создание памяток для пациентов**
- Пациенты, прошедшие курс обучения/самообучения имели меньший разброс показателей МНО и лучший уровень жизни**

Варфарин и Вы

(памятка для пациентов)



Тромб — прижизненный сгусток крови в просвете кровеносного сосуда или в полости сердца, образующийся в результате активации системы свертывания крови и возникающий в ответ на повреждение сосуда.

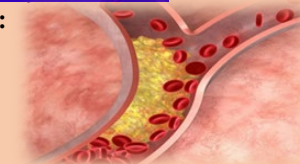
Факторы риска развития тромбозов:

- Сердечно-сосудистые заболевания
- Сахарный диабет
- Ожирение
- Онкологические заболевания
- Травмы
- Операции
- Инфекционные и гнойные заболевания
- Беременность
- Длительная иммобилизация



Варфарин — антикоагулянт непрямого действия, уменьшает свертываемость крови у пациента. ИСПОЛЬЗУЕТСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- Мерцательной аритмии
- Инсульта
- Инфаркта
- Тромбоза глубоких вен
- Заболевания сердечных клапанов или при замене сердечного клапана.



Что необходимо помнить при приеме варфарина?

Варфарин должен приниматься в одно и то же время.

Варфарин лучше усваивается, если принимается в вечерние часы.

В случае если подобранная доза превышает одну таблетку в сутки, необходимо принимать всю суточную дозу одновременно.

При неправильном приеме варфарина есть риск развития кровотечений или тромбозов!



Диета при приеме варфарина

Самое важное – следовать постоянной диете! Это обеспечит стабильное содержание витамина К в вашей пище. Если пациент употребляет большое количество пищи с высоким содержанием витамина К, эта пища будет ослаблять действие Варфарина. Рекомендуется диета с постоянным разрешенным количеством продуктов, содержащих витамин К.

Список продуктов, понижающих эффект варфарина

Брокколи, Говяжья печень, Капуста, Огурец с кожурой, Маргарин, Петрушка, Горох, Сливы, Тыква, Шпинат, Чай зеленый, Овощная смесь

Список продуктов, повышающих эффект варфарина:

Сок клюквы, граната, грейфрута, чеснок, корень имбиря, квашенная капуста, манго, ананас, малые дозы алкоголя, продукты, богатые витамином E

ОБРАЩАЙТЕСЬ К ВРАЧУ!

- если вы изменили свой рацион питания;
- при возникновении инфекции;
- если у Вас возникают при приеме варфарина:

- ✓ носовые и десневые кровотечения
- ✓ гематомы
- ✓ снижение давления
- ✓ красная или темно-коричневая моча
- ✓ отеки рук и ног



Препараты, усиливающие активность Варфарина:

- препараты, содержащие аспирин (аскофен, цитрамон, кардиомагнил)
- препараты, применяемые при артритах, артрозах: ибупрофен, напроксен, диклофенак, кеторолак
- Глибенкламид
- Тироксин
- Антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, макролиды)
- Амидарон
- Статины (Симвастатин, Аторвастатин, Розувастатин)
- Омепразол и некоторые другие

Препараты, снижающие активность Варфарина:

- Барбитураты
- Антигистаминные препараты
- Преднизолон
- Витамин С
- Оральные контрацептивы
- Антациды



ЧТО ТАКОЕ МНО?

Международное Нормализованное Отношение (МНО) – это специальный метод измерения контроля свертываемости крови. Значение МНО в пределах от 2,0 до 3,0

В случае изменение показателей МНО выше или ниже возникают риски тромбоза или геморрагических осложнений.

Междисциплинарный подход в профилактике геморрагических осложнений при приеме варфарина

- **Использование компьютерных систем для подбора доз варфарина**
- **Доступность портативных приборов для самоконтроля МНО (CoaguChek XS, INRatio 2)**
- **Регулярное определение МНО – более успешное поддержание показателей в терапевтическом диапазоне и снижение риска кровотечений и летального исхода Heneghan C., et al., 2006**



Междисциплинарный подход в профилактике геморрагических осложнений при приеме варфарина

- **Контроль МНО – 1 р/месяц, при необходимости - чаще**
- **Соблюдение стандартной диеты (исключить продукты, как повышающие, так и понижающие эффективность варфарина)**
- **Исключить из рациона алкогольные напитки**
- **Исключить самолечение другими ЛС**
- **При любых изменениях (диета, алкоголь, инфекции, декомпенсация хр.заболеваний) – визит к врачу и контроль МНО**

Спасибо за внимание

