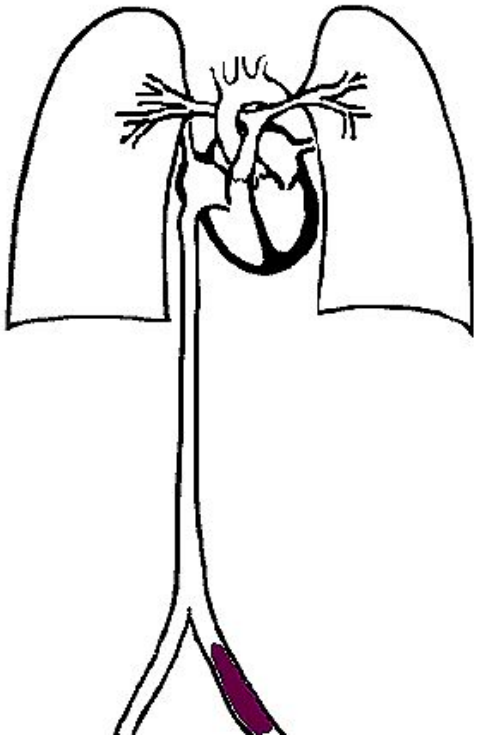
Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования
«Центральная государственная медицинская академия»
Управления делами Президента Российской Федерации

Тромбоэмболия легочной артерии



И.В.Зотова
Кафедра терапии, кардиологии
и функциональной диагностики
ФГБУ ДПО «ЦГМА»
УД Президента РФ

- ВТЭ – это:

Тромбоз глубоких вен (ТГВ)

– Поражаются нижние конечности

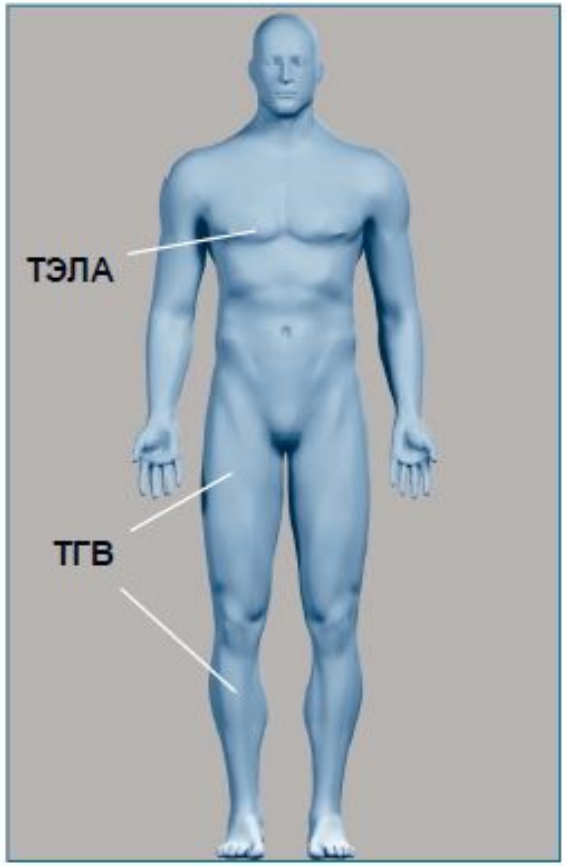
– Симптомы – боль и отек

– Частое бессимптомное течение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)

– Происходит, когда фрагмент (эмбол) отрывается от тромба и переносится в легкие

– В 30% случаев исход - внезапная смерть



1. Blann AD, Lip GHY. *BMJ*. 2006;**332**:215–19. 2. Kearon C. *Circulation* 2003;**107**:22–30.

Проксимальный ТГВ – более 50% ТЭЛА (чаще бессимптомная)

ТЭЛА – более 70% случаев выявляется ТГВ

European Heart Journal (2014) **35**, 3033–3080
doi:10.1093/eurheartj/ehu283

ESC GUIDELINES

2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

- Факторы риска ТЭЛА (тромбофилии)
- Акценты по диагностическим методикам
- Стратификация риска – умеренный риск на 2 группы
- Лечение – ТЛТ у больных умеренного риска!?
- Лечение – НОАК
- Продленная профилактика – кому и чем

Факторы, предрасполагающие к ВТЭ (ESC 2014)

Сильные факторы риска (ОР>10)

- Перелом нижней конечности
- Госпитализация по поводу ХСН или МА (3 мес)
- Протезирование крупный суставов
- Тяжелая травма
- ИМ в последние 3 мес
- ВТЭ в анамнезе
- Травмы спинного мозга

Слабые факторы риска (ОР<2)

- Постельный режим > 3 дней
- Сахарный диабет, артериальная гипертензия
- Иммобилизация (длительные путешествия)
- Возраст
- Лапароскопическая хирургия
- Ожирение
- Беременность
- Варикозные вены

Промежуточные факторы риска (ОР2-9)

- Артроскопия коленного сустава
- Аутоиммунные заболевания
- Переливание крови
- Центральный венозный катетер
- Химиотерапия
- Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность
- Стимуляторы эритропоэза
- Заместительная гормонотерапия/пероральные контрацептивы
- ЭКО
- Инфекция (особенно пневмонии, инфекции МПС и ВИЧ)
- Воспалительные заболевания кишечника
- Онкологические заболевания
- Инсульт с параличом
- Послеродовый период
- Тромбоз поверхностных вен
- Тромбофилия (АФЛС, Гомозиготы по мутации Лейдена, Гомозиготы по G20120A гена протромбина, Дефицит ATIII, протеинов С и S)

Atch Intern Med 2010; 170: 1710-16

Венозные тромбоэмболии

Неспровоцированные – более 20% [регистр ICOPER]

Спровоцированные – взаимодействие 2 типов факторов риска: особенности больного + клиническая ситуация

- Хирургические вмешательства
- Прием эстрогенов
- Беременность
- Переломы костей нижних конечностей
- Длительная иммобилизация

Профилактика:

- **Первичная** (госпитализации/вмешательства/предрасполагающие ситуации)
- **Вторичная (после ВТЭ)**

Первичная профилактика ВТЭ

- **Профилактика ВТЭ проводится ВСЕМ госпитализированным больным**
- **Три основных способа профилактики**

1. ранняя активизация
2. антикоагулянты
3. механические способы (чулки с градуальным сдавлением, пневмокомпрессия)

Для выбора адекватного способа - оценка риска развития ВТЭ

Кому? ВСЕМ госпитализированным больным

Как? Используя специальные шкалы (разные для хирургических и терапевтических больных!!!)

Шкала Caprini для больных хирургического профиля

Поставьте один балл в необходимую ячейку

- ☐ Возраст 41–60 лет
- ☐ *Малая плановая операция (до 45 мин)*
- ☐ Большая операция в анамнезе (<1 мес)
- ☐ Варикозное расширение вен н/к
- ☐ Воспалительное заболевание кишечника в анамнезе
- ☐ Отеки н/к (в настоящий момент)
- ☐ Ожирение (Индекс массы тела >25 кг/м2)
- ☐ Острый инфаркт миокарда (<1 мес)
- ☐ Застойная сердечная недостаточность (<1 мес)
- ☐ Сепсис (<1 мес)
- ☐ Тяжелое заболевание легких (в т.ч. пневмония) (<1 мес)
- ☐ ХОБЛ
- ☐ Постельный режим (менее 72 час)
- ☐ Беременность и послеродовый период (<1 мес)
- ☐ Прием оральных контрацептивов, гормональная заместительная терапия
- ☐ В анамнезе: необъяснимые мертворождения, спонтанные выкидыши (≥ 3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития

Тактика профилактики ВТЭ (отметьте 1 пункт)

- ☐ 0 баллов – ранняя активизация, возможно механическая профилактика (чулки с градуальным сдавлением, эластическое бинтование) – **очень низкий риск**
- ☐ 1-2 балла - ранняя активизация и обязательно механическая профилактика (чулки с градуальным сдавлением, эластическое бинтование) – **низкий риск**
- ☐ 3-4 балла – антикоагулянты (см. п.3 и 4) – **умеренный риск**
- ☐ 5 и более баллов - антикоагулянты (см.п.3 и 4) и обязательно механическая профилактика (чулки с градуальным сдавлением, пневматическая компрессия) – **высокий риск**

Поставьте два балла в необходимую ячейку

- ☐ Возраст 61–74 года
- ☐ Онкология (в наст. время или в анамнезе)
- ☐ *Артроскопическая операция*
- ☐ *Лапароскопическая операция (>45 мин)*
- ☐ *Большая хирургическая операция (>45 мин)*
- ☐ Постельный режим более 72 часов
- ☐ Иммобилизующая гипсовая повязка (<1 мес)
- ☐ Катетеризация центральных вен

Поставьте три балла в необходимую ячейку

- ☐ Возраст ≥75 лет
- ☐ ТГВ/ТЭЛА в анамнезе у пациента
- ☐ ТГВ/ТЭЛА в семейном анамнезе
- ☐ Лейденовская мутация в гене фактора V
- ☐ Аллель 20210A гена протромбина
- ☐ Гипергомоцистеинемия
- ☐ Гепарин-индуцированная тромбоцитопения
- ☐ Повышенный уровень антител к кардиолипину
- ☐ Волчаночный антикоагулянт
- ☐ Другая тромбофилия

Поставьте пять баллов в необходимую ячейку

- ☐ Инсульт (<1 мес)
- ☐ Политравма (<1 мес)
- ☐ *Эндопротезирование крупных суставов*
- ☐ Перелом костей таза, бедра или голени (<1 мес)
- ☐ Травма спинного мозга/паралич (<1 мес)

Сумма баллов ☐

Оценка риска у терапевтических больных (Padua Prediction Score)

Злокачественное новообразование (метастазы, химио/лучевая терапия в последние 6 мес)	3
ВТЭ в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Постельный режим в связи с состоянием больного или предписание врача ≥3 дней (с выходом в туалет)	3
Тромбофилии (антифосфолипидный с-м, мутации Лейдена, гена протромбина, дефицит протеинов С и S)	3
Травма или операция < 1 мес назад	2
Возраст ≥70 лет	1
Сердечная или дыхательная недостаточность (по одному баллу за каждое состояние)	1
ОИМ или ОНМК (по одному баллу за каждое состояние)	1
Инфекционное или ревматологическое заболевание (по одному баллу за каждое состояние)	1
Ожирение (ИМТ ≥30)	1
Гормональная заместительная терапия	1

Тактика профилактики ВТЭ (отметьте 1 пункт)

☐ 0-3 балла – ранняя активизация – **низкий риск**

☐ 4 балла и более - антикоагулянты (см. п.3 и 4) – **высокий риск**

Геморрагический риск:

- При наличии противопоказаний механические способы!!! – 1А
- Аспирин (и другие антиагреганты) применять не рекомендуется– 1А

Абсолютные противопоказания
Продолжающееся кровотечение любой локализации
Геморрагический инсульт или внутричерепное кровотечение (менее 7 дней)
Внутримозговые аневризмы и сосудистые мальформации
Документированная аллергия
Печёночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью)
Первые 2 дня после нейрохирургических операций
Фибриноген плазмы менее 1 г/л
При наличии хотя бы одного абсолютного противопоказания – антикоагулянты не назначаются, в обязательном порядке используются механические способы профилактики (чулки с градуальным сдавлением или пневматическая компрессия) Эластическое бинтование – не эффективно у больных умеренного/высокого риска ВТЭ!

Активная язва желудка или 12-перстной кишки	4,5
Кровотечение в последние 3 месяца	4
Уровень тромбоцитов крови менее $50x10^9$/л	4
Возраст старше 85 лет	3,5
Печеночная недостаточность (уровень МНО более 1,5)	2,5
Тяжелая почечная недостаточность (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 $м^2$)	2,5
Госпитализация в реанимационное отделение	2,5
Центральный венозный катетер	2
Ревматическое заболевание	2
Возраст 40-84 года	1,5
Активный рак	1,5
Мужской пол	1
Умеренная почечная недостаточность (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 $м^2$)	1
Сумма баллов	
Сумма баллов 7 и более – риск кровотечения высокий, антикоагулянты не назначаются, в обязательном порядке используются механические способы профилактики (чулки с градуальным сдавлением или пневматическая компрессия). Эластическое бинтование – не эффективно у больных умеренного/высокого риска ВТЭ!	

☐ Пациенту выполнено/планируется выполнение хирургического вмешательства (3 и более баллов по шкале Caprini). Назначить на выбор врача:

Нефракциони-рованный гепарин	Умеренный риск: 2500 МЕ за 2—4 ч до операции, затем 2500 через 6—8 ч после операции, далее по 5000 ЕД — 3 р\д п/к Высокий риск: 5000 МЕ за 2—4 ч до операции, затем 5000 МЕ через 6—8 ч после операции, далее по 5000 МЕ 3 р\д п/к
Надропарин (Фраксипарин)	Общая хирургия: 2850 МЕ (0,3 мл) за 2—4 ч до операции, затем 0,3 мл 1 раз в сутки п/к Ортопедия: 38 МЕ/кг за 12 ч до операции, 38 МЕ/кг через 12 ч после операции, затем 38 МЕ/кг 1 раз на 2-е и 3-и сутки после операции, с 4-х сут после операции доза может быть увеличена до 57 МЕ/кг 1 раз в сутки
Эноксапарин (*Клексан, Анфибра)*	Умеренный риск: 20 мг за 2 ч до операции или 40 мг за 12 ч до операции, или 20—40 мг через 12—24 ч после операции, далее 20—40 мг 1 р\д Высокий риск, в ортопедии: п\к 40 мг за 12 ч до операции или через 12—24 ч после операции, затем 40 мг 1 раз в сутки
Фондапаринукс *(Арикстра)*	2,5 мг через 6—24 ч после операции, затем 1 раз в сутки
Дабигатран (*Прадакса)*	Только после протезирования коленного или тазобедренного суставов Через 1-4 ч после завершения операции однократный прием 110 мг (при адекватном гемостазе), со второго дня – 220 мг 1 р/д Длительность: коленный сустав - 10 дней, тазобедренный сустав - 28-35 дней

Профилактика ВТЭО должна проводиться:

- **до полной активизации**
- **Высокий риск — как мин до выписки (6-14 дней)**
- **После крупных операции по поводу онкологии, у пациентов с ВТЭО в анамнезе, после протезирования тазобедренного сустава, после перелома бедра продлить до 28-35 дней**

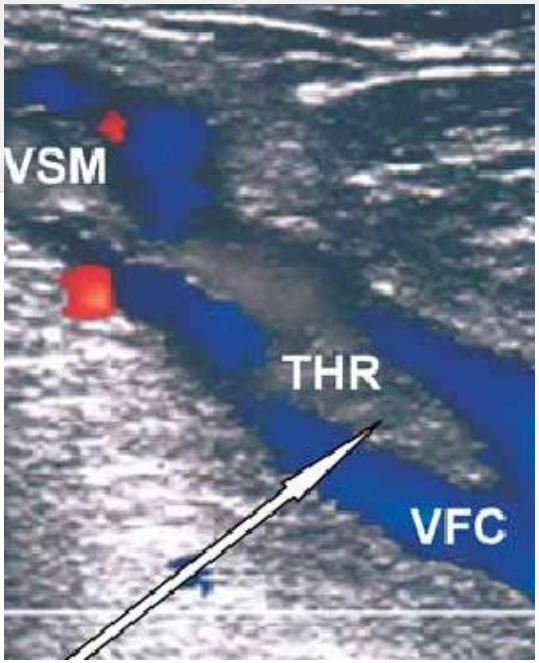
Если пациенту не выполнялось хирургическое вмешательство

Нефракционироваый гепарин	п/к 5000 Ед 3 р/сутки
Надропарин (Фраксипарин)	п/к 3800 МЕ 1 р/д при массе ≤70 кг (КК > 30 мл/мин) п/к 5700 МЕ 1 р/д при массе >70 кг (КК > 30 мл/мин) при КК < 30 мл/мин – снижение выбранной дозы на 25%
Эноксапарин (Клексан, Анфибра)	п/к 40 мг 1 р/сутки (КК > 30 мл/мин) п/к 20 мг 1 р/сутки (КК 15-29 мл/мин) запрещен при КК < 15 мл/мин
Дальтепарин (Фрагмин)	п/к 5000 МЕ 1 раз/сут
Фондапаринукс (Арикстра)	п/к 2,5 мг 1 р/сутки (КК > 30 мл/мин) п\к 1,5 мг 1 р/сутки или п/к 2,5 мг 1 раз в два дня (КК 20-30 мл/мин) запрещен при КК < 20 мл/мин
Рекомендуемая длительность профилактики от 6 до 14 суток (продление до 6 недель при сохранении факторов риска)	

Определение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) - острая или хроническая эмболия основного ствола или разветвлений легочной артерии тромбом с обтурацией части сосудистого русла и развитием легочной гипертензии. ТЭЛА сопровождается выраженными кардиореспираторными нарушениями, а при окклюзии мелких ветвей - геморрагическим уплотнением легочной паренхимы (часто с последующим некрозом), называемым инфарктом легкого.

Источники ТЭЛА



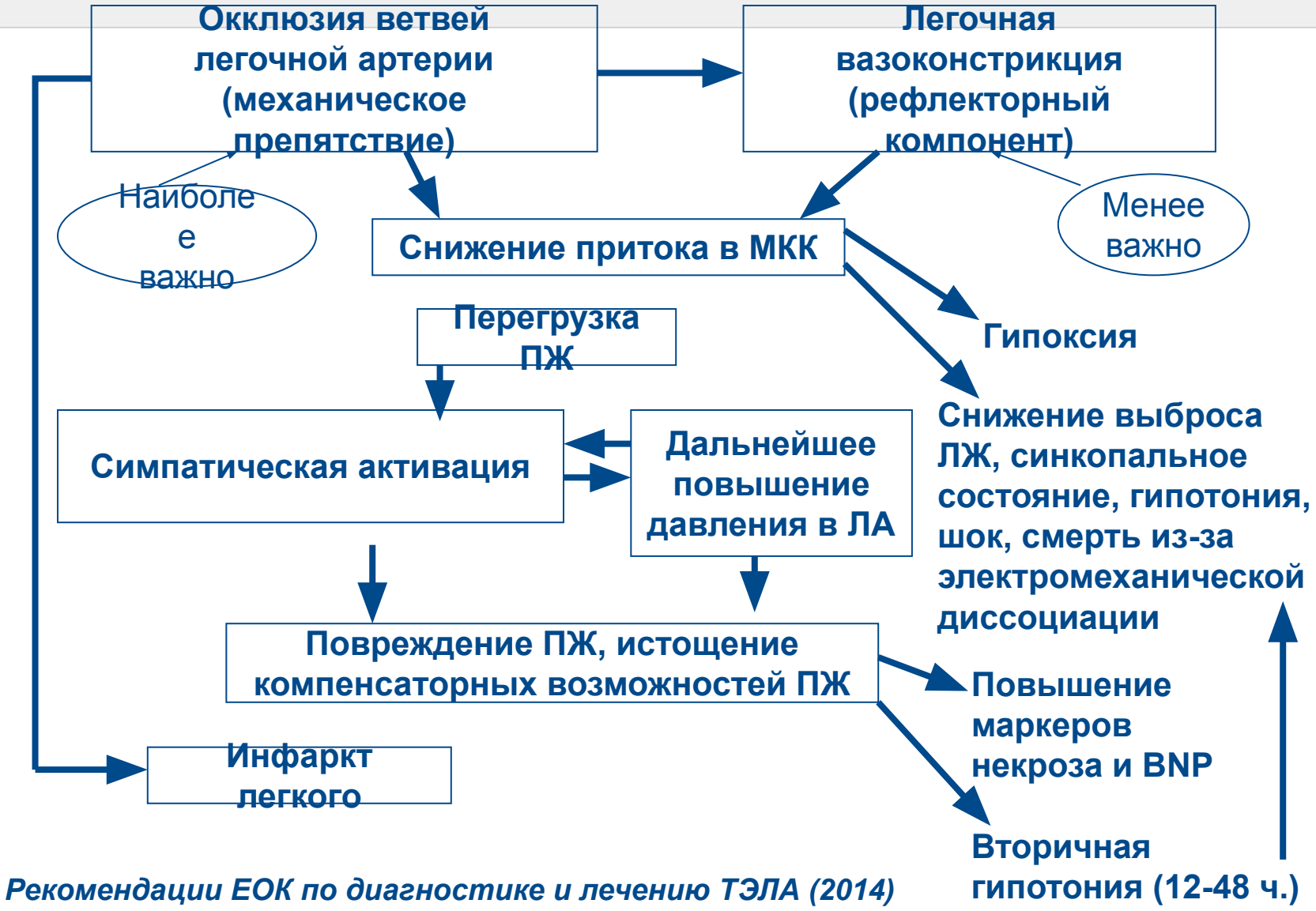
1. Система НПВ - 90% всех ТЭЛА

- Проксимальные отделы глубоких вен (подколенно-бедренный сегмент), илиокавальные сегменты – в 50% случаев развивается ТЭЛА
- Дистальные отделы глубоких вен (голень) – ТЭЛА развивается в 1-5%
- Большая покдожная вена бедра, вены таза…

2. Правое предсердие – тромбоз ушка ПП при МА

2. Система ВПВ (наиболее часто ТЭЛА, ассоциирована с установкой катетеров

Патофизиология



Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению ТЭЛА (2014)

Тромбоэмболия легочных артерий

Старая классификация

Массивная ТЭЛА:

поражение крупных легочных артерий, выраженные гемодинамические расстройства (систолическое давление в ЛА ≥ 50 мм рт.ст.), дыхательная недостаточность.

Субмассивная ТЭЛА:

поражение крупных и долевых легочных артерий без выраженных гемодинамических расстройств.

«мелкая» ТЭЛА:

поражение сегментарных и субсегментарных легочных артерий обычно бессимптомная, может вызывать инфарктную пневмонию.

Классификация, основанная на риске развития осложнений:

- ТЭЛА высокого риска
- ТЭЛА промежуточного риска
- ТЭЛА низкого риска

Симптомы и признаки ТЭЛА

Характерные жалобы	Встречаются у %
Внезапная одышка (ортопноэ не характерно) Какой-либо вариант одышки	80%
Плевральная боль	52%
«Ангинозная» боль	12%
Кашель	20%
Резкая слабость, головокружение, синкопа	19%
Кровохарканье	11%
«Типичные» симптомы	**Встречаются у %**
ЧД ≥ 20 в мин	70%
ЧСС > 100 в мин	26%
Признаки ТГВ	15%
Цианоз	11%
Фебрильная лихорадка	7%

При осмотре обязателен поиск возможных проявлений флеботромбоза

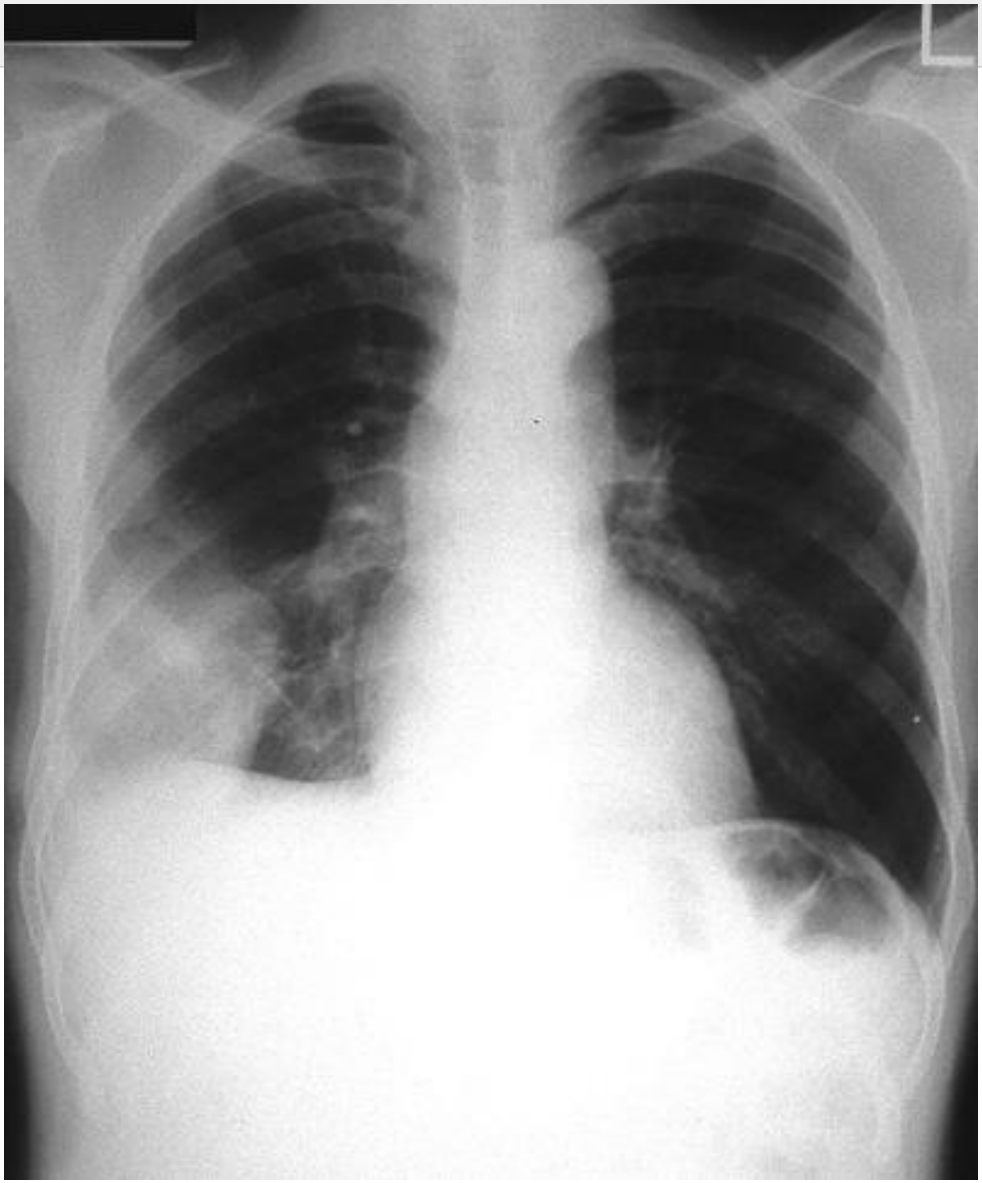
-болезненность, локальное уплотнение, покраснение, местный жар, отечность, усиление рисунка подкожных вен;
-болезненность и уплотнение икроножных мышц, асимметричный отек стопы, голени;
-асимметрия окружности голени (на 1 см и более) и бедра на уровне 15 см над наколенником (на 1,5 см и более);
-положительный тест Ловенберга – появление болезненности икроножных мышц при давлении манжетой сфигмоманометра в диапазоне 150-160 мм рт.ст. (в норме болезненность появляется при давлении выше 180 мм рт. ст.);
- появление боли в икроножных мышцах при тыльном сгибании стопы (симптом Хоманса);
-проба Мозеса (болезненность при сдавлении голени в переднезаднем направлении, сдавление голени с боков безболезненно);
-признак Лувеля (появление боли в ноге при кашле и чихании).

ЭКГ

- Поворот электрической оси сердца вправо
- (SI/QIII, «-»TIII – синдром МакДжинна-Уайта)
- Смещение переходной зоны влево (S до V6).
- Перегрузка правого предсердия – p-pulmonale.
- Острое развитие блокады правой ветви пучка Гиса.
- Инфарктоподобные изменения – элевация ST в отведениях II, III, aVF и/или подъем ST в грудных отведениях V1-V4 (*в отличие от инфаркта миокарда для ТЭЛА не характерны реципрокные изменения*).
- Инверсия T в правых (V1-3) грудных отведениях.

В 20% случаев ТЭЛА протекает без изменений на ЭКГ

Инфарктная пневмония в нижней доле правого легкого



- Высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения
- Дисковидные ателектазы
- С-м Вестермака (локальное просветление легочного поля)
- Расширение ВПВ
- Расширение корня легкого, обрубленность, деформация

ТОЛЬКО ВСПОМОГАТЕЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ!

ЭХО-КГ

Выявление признаков перегрузки правых отделов сердца

- Дилятация и перегрузка правых отделов
- Гипо- и акинез свободной стенки ПЖ
- Трикуспидальная регургитация > 2,5 м/с
- Дилятация нижней полой вены и отсутствие ее коллабирования на вдохе
- Увеличение давления в ЛА
- **Увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ более 0,9**
- Ускорение времени выброса из ПЖ≤60 мс при градиенте давления на трехстворчатом клапане ≤ 60 мм Hg (критерий «60/60»)

Отсутствие перегрузки ПЖ на фоне шока/гипотонии – исключение ТЭЛА

В остальных случаях для уточнения риска (низкий/промежуточный)

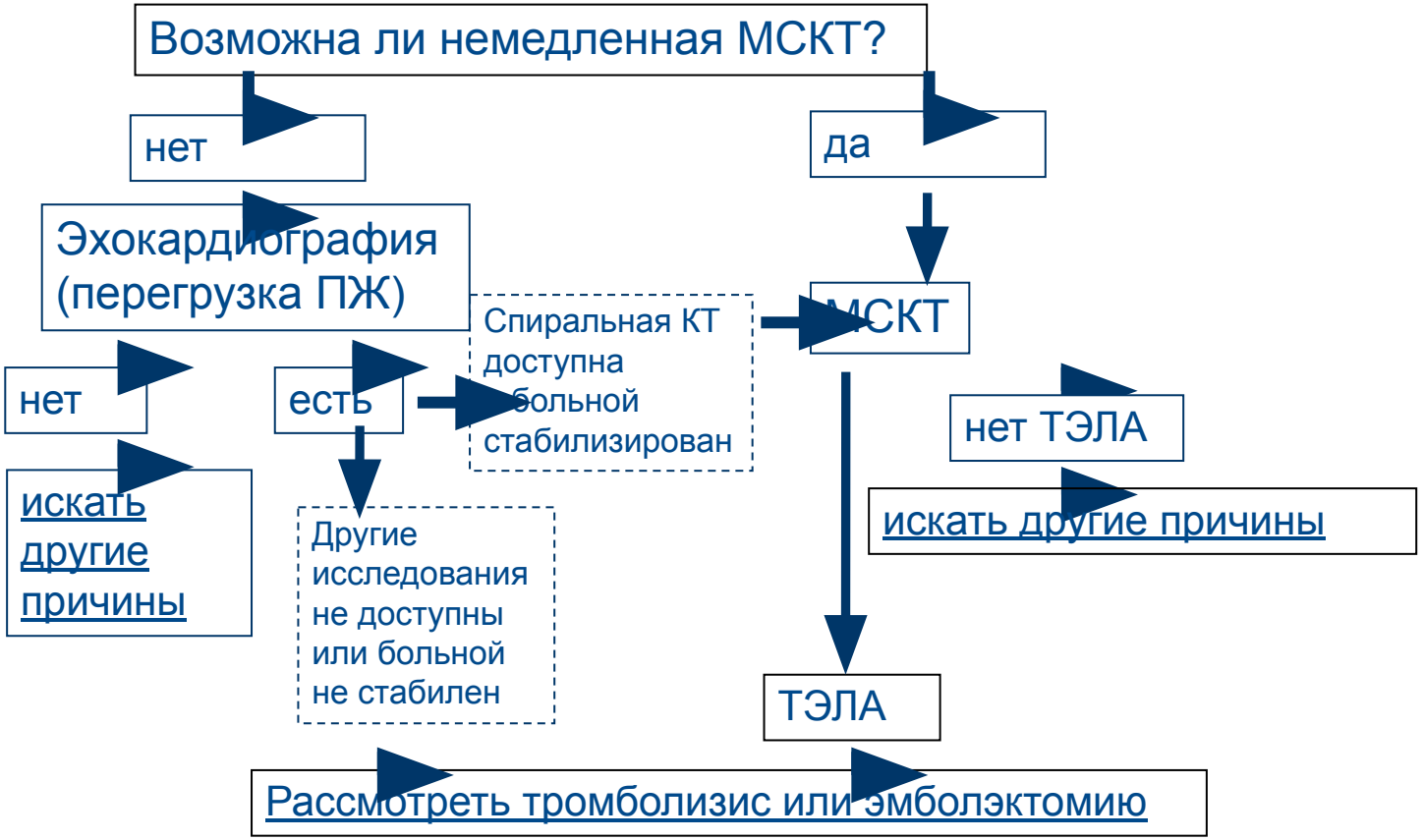
Выбор правильной тактики обследования больного с подозрением на ТЭЛА:

1. Оценить риск смерти связанной с ТЭЛА во время госпитализации или первые 30 дней

Подозрение на ТЭЛА + шок или стойкая гипотония,
САД менее 90 мм рт.ст. более 15 мин
или падение > 40 мм рт.ст за 15 мин

ТЭЛА высокий риск смерти: диагностический алгоритм

Подозрение на ТЭЛА + шок или стойкая гипотония ,
САД менее 90 мм рт.ст. более 15 мин или падение > 40 мм рт.ст за 15 мин



Eur Heart J 2014; 29: 2276-315

Выбор правильной тактики обследования больного с подозрением на ТЭЛА:

1. Оценить риск смерти связанной с ТЭЛА во время госпитализации или первые 30 дней

Подозрение на ТЭЛА + шок или стойкая гипотония,
САД менее 90 мм рт.ст. более 15 мин
или падение > 40 мм рт.ст за 15 мин

2. При отсутствии признаков высокого риска оценить клиническую вероятность наличия у больного ТЭЛА

Женевский индекс или индекс Wells

Индекс Wells

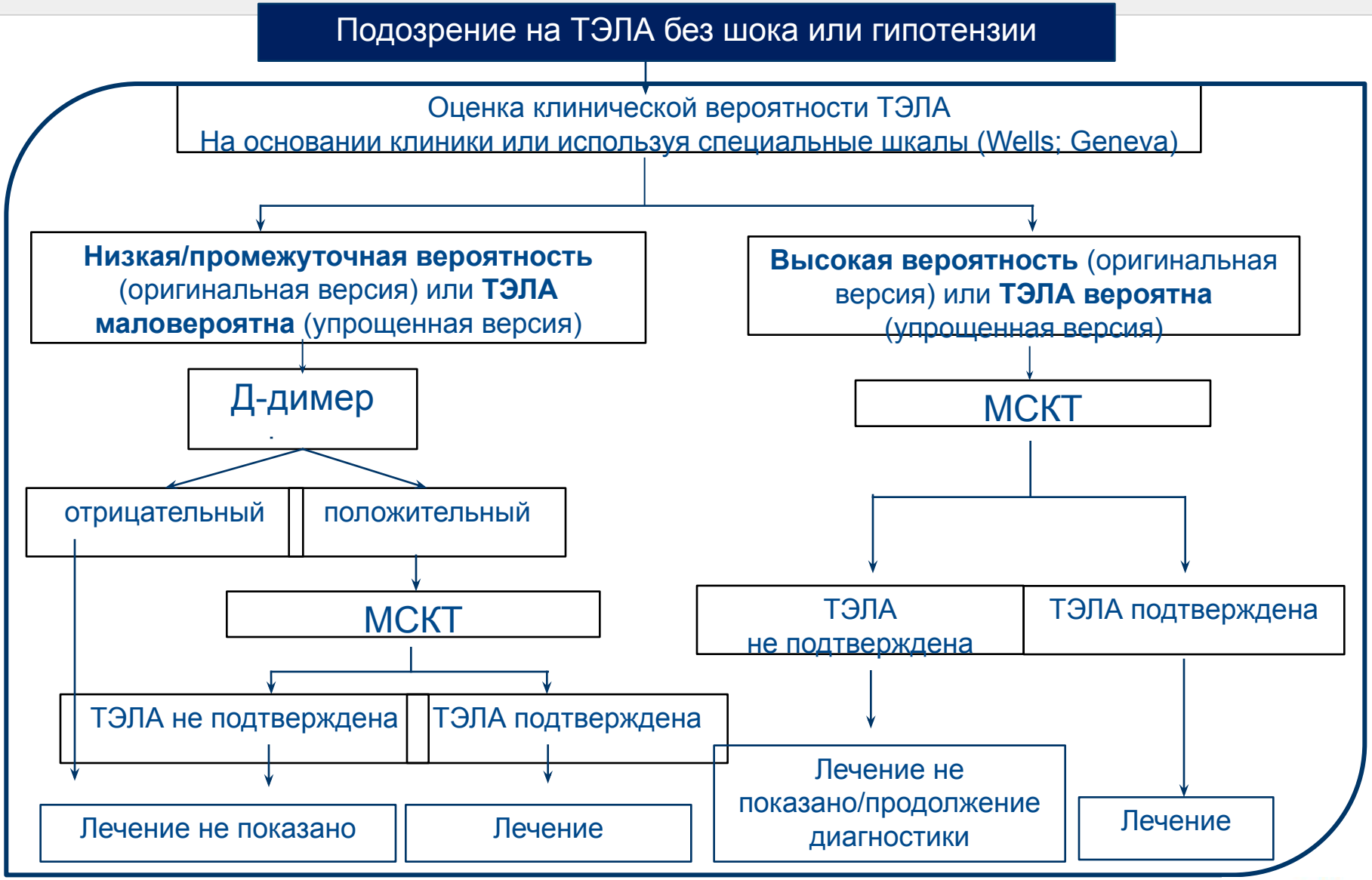
Признаки	Очки	
Правило Wells	**Оригинальное [95]**	**Упрощённое [107]**
Анамнез ЛЭ или ТГВ	1,5	1
ЧСС ≥100 в минуту	1,5	1
Хирургия или иммобилизация в последние 4 недели	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Активный рак	1	1
Клинические признаки ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ	3	1
Клиническая вероятность		
Трёхуровневая шкала		
Низкий риск	0-1	не применимо
Промежуточный риск	2-6	не применимо
Высокий риск	≥7	не применимо
Двухуровневая шкала		
ЛЭ маловероятна	0-4	0-1
ЛЭ вероятна	≥5	≥2

Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Пересмотренная Женевская шкала	Баллы Оригинальная версия	Баллы Упрощенная версия
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе	3	1
ЧСС 75-94 в мин. ЧСС ≥95 в мин.	3 5	1 2
Операция/перелом в течение прошедшего месяца	2	1
Кровохарканье	2	1
Активный рак	2	1
Боль в одной нижней конечности	3	1
Боль в нижней конечности при пальпации/односторонний отек	4	1
Возраст > 65 лет	1	1
Клиническая вероятность *Трех-уровневая оценка*		
Низкая вероятность	0-3	0-1
Промежуточная вероятность	4-10	2-4
Высокая вероятность	≥11	≥5
Двух-уровневая оценка		
ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
ТЭЛА вероятна	≥6	≥3

European Heart Journal, 2014;

ТЭЛА невысокого риска: алгоритм диагностики



European Heart Journal, 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

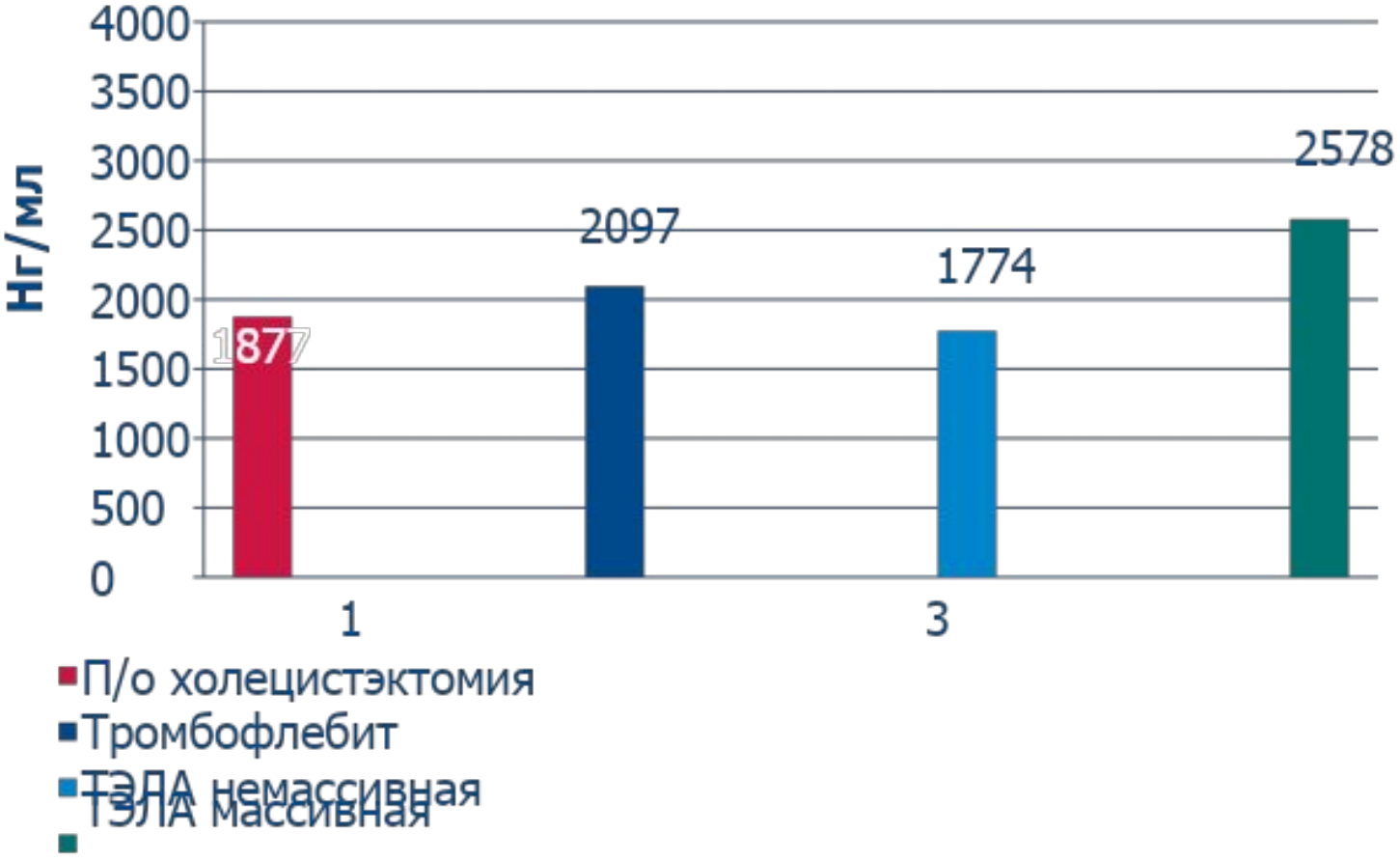
INNOVATE

Причины повышенного уровня D-димера

1. ТГВ и ТЭЛА.
2. К повышению уровня D-димера могут привести:

- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови;
- тромболитическая терапия;
- онкологическое заболевание;
- инфекция;
- воспаление;
- болезни печени;
- полицитемия;
- обширные гематомы;
- возраст старше 80 лет;
- беременность.

Уровень D-димера в зависимости от характера патологии



Причины отрицательных результатов теста на D-димер при тромбозе

- малый размер тромба;
- запоздалое исследование;
- при ложно положительных результатах инструментального исследования;
- за счет ошибки на преданалитическом этапе (хранение образцов плазмы более 6 часов);
- при снижении фибринолитической активности за счет или дефицита тканевого активатора плазминогена (t-PA) или высокого уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI-1)

Д-димер (ESC, 2014)

Метод определения	Чувствительность	Специфичность
ELISA		
• микропланшет	95% (84-99)	50% (29-71)
• мембрана	91% (73-98)	50% (29-72)
ELFA	97% (88-99)	43% (23-65)
Латекс	95% (88-98)	50% (36-64)
• количественный		
Латекс		
•полуколичественный	88% (66-97)	66% (43-83)
• качественный	75% (25-96)	99% (92-100)
В цельной крови	87% (64-96)	69% (48-84)

- Норма <500 мкг/мл для пациентов моложе 51 года
- Для больных старше 50 лет норма=возрастх10
- Нормальные значения Д-димера (ВЧ) надежно исключают ТЭЛА, если клиническая оценка «маловероятно»
- Если ТЭЛА «вероятна» определение Д-димера не рекомендовано

Диагностика ТЭЛА (не высокого риска)

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2014)

Диагностический метод	Подтверждение		Исключение	
	ТЭЛА мало-вероятна	ТЭЛА вероятна	ТЭЛА мало-вероятна	ТЭЛА вероятна
Д-димер (ВЧ)				
>500 мкг/мл	**-**	**-**		
норма			**+**	**-**
МСКТ				
сегментарные или более проксимальные тромбы*	**+**	**+**		
Норма			**+**	**+**
В/П сцинтиграфия:				
высокая инстр. вероятность	**+**	**+**		
Низкая/средняя +нет ТГВ			**+**	**-**
Норма			**+**	**+**
УЗДГ:				
проксимальный ТГВ**	**+**	**+**		
Норма				

* при субсегментарных тромбах можно рассмотреть дальнейшее обследование

** при дистальных тромбах необходимо дальнейшее обследование

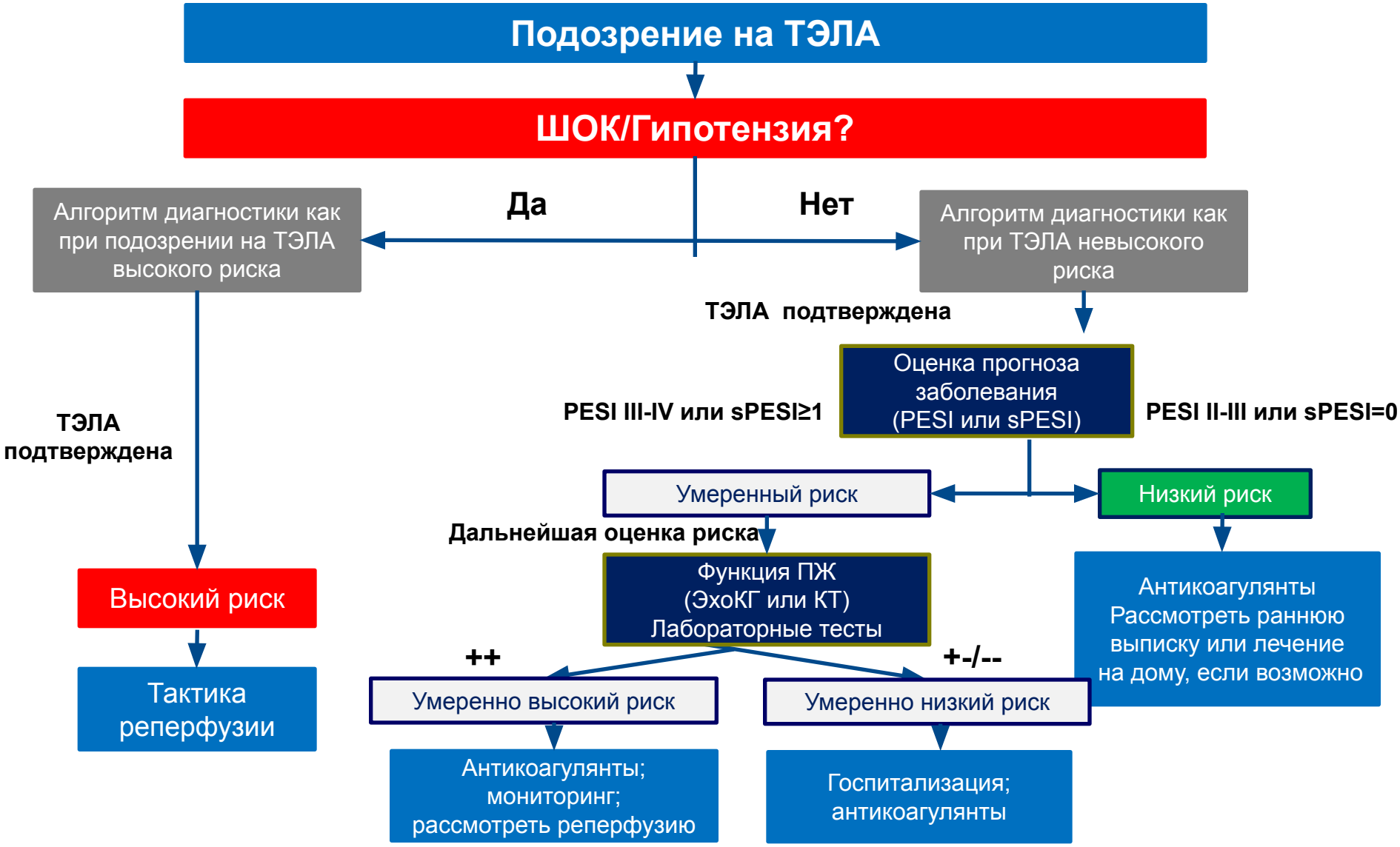
Диагностика ТЭЛА

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2014)

	Класс	Степень доказанности
Ангиопульмонография: - у больных с шоком или гипотонией может рассматриваться…, когда коронарная ангиография отвергла наличие ОКС и сохраняется подозрение на ТЭЛА	IIb	C
- у больных без шока или гипотонии может рассматриваться при несоответствии клинической оценки и результатов неинвазивного обследования	IIb	C
МРТ не должна использоваться для исключения ТЭЛА	III	A

Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Выбор стратегии лечения (ESC 2014)



Konstantinidis et al., EHJ (2014):doi:10.1093/eurheartj/ehu283.

Лечение тромбоэмболии легочной артерии

- Подход к лечению клинически выраженной и бессимптомной тромбоэмболии легочной артерии одинаков

- Выбор способов лечения тромбоэмболии легочной артерии зависит от риска летального исхода

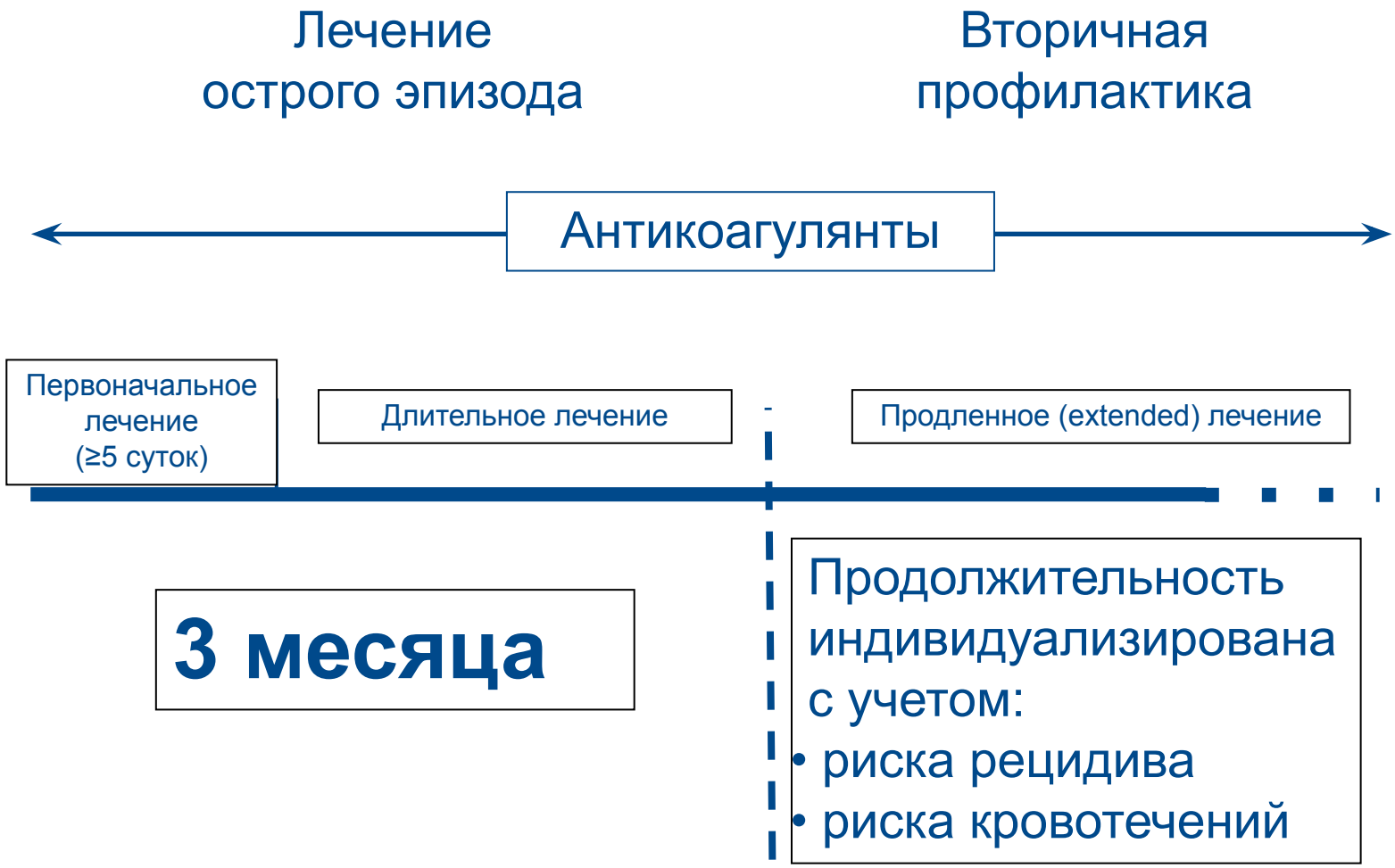
Клиническое подозрение на ВТЭ: когда начать антикоагулянты?

Рекомендации Американской коллегии торакальных врачей (2012)

Клиническое подозрение на ТЭЛА:	Предполагаемое начало лечения парентеральными антикоагулянтами [2C]
• сильное	Не дожидаясь результатов диагностических тестов
• умеренное	Если результаты диагностических тестов не ожидаются в ближайшие 4 часа
• слабое	Если результаты диагностических тестов ожидаются в ближайшие 24 часа

Chest 2012; 141 (suppl.): e419-e494S

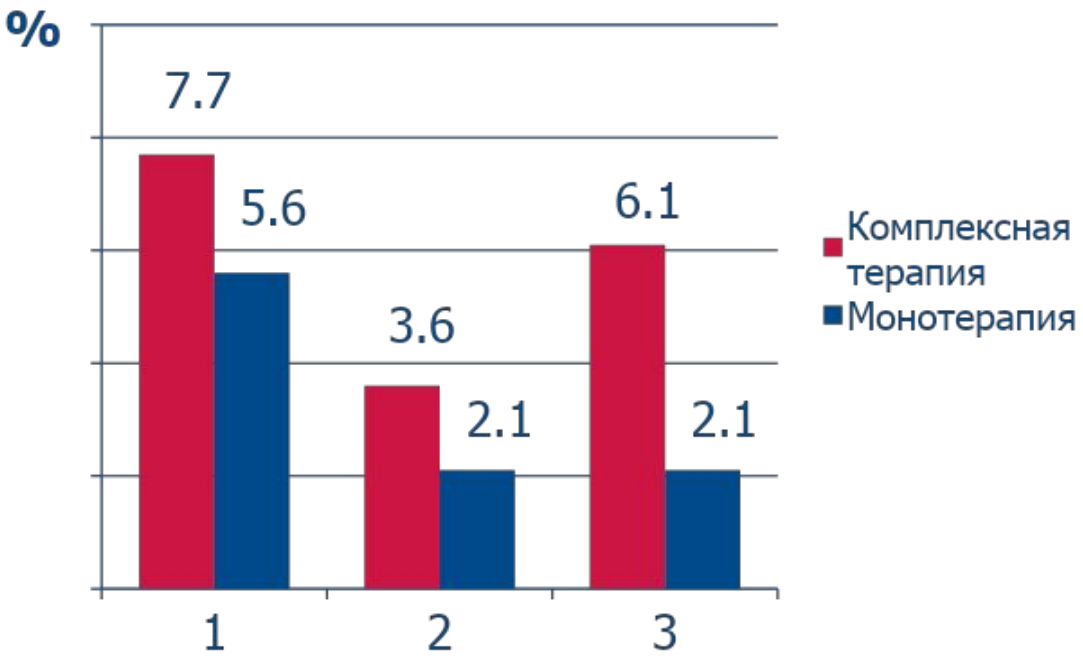
Современные подходы к лечению ТГВ/ТЭЛА



Антитромботическая полипрагмазия*

«Комплексная» терапия

Антикоагулянты
Декстраны
Дезагреганты



* Данные факультетской хирургической клиники им. С.И.Спасокукоцкого, 2001 г.

Пациенты высокого риска смерти

Клинические

- Шок/артериальная гипотензия =
  САД <90 или снижение ≥40 за >15 мин, если нет пароксизма аритмии, гиповолемии или сепсиса

Ожидаемая смертность более 15%

Eur Heart J 2008; 29: 2276-315

Гемодинамическая и респираторная поддержка

- Введение большого объема жидкости может усугубить правожелудочковую недостаточность (500 мл декстрана медленно?)
- Для повышения АД использовать вазопрессорные препараты (преимущества левосимендана?)
- Кислород или ИВЛ – больным с гипоксемией
- Купирование болевого синдрома: морфин 10 мг развести раствором 0,9% натрия хлорида до 20 мл и вводить внутривенно дробно по 4-10 мл (или 2-5 мг) каждые 5-15 мин до устранения болевого синдрома и одышки либо до появления побочных эффектов (гипотензии, угнетения дыхания, рвоты).

ТЭЛА: высокий риск

- Нефракционированный гепарин

начать как можно раньше,

- не дожидаясь результатов обследования!!!
- Другие гепарины не тестировались!

Дозы НФГ для лечения ТГВ и ТЭЛА

	Доза
НФГ, в/в Капельно!	В/в болюс 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) + в/в инфузия 18 ЕД/кг/ч (**минимально** 1250-1300 ЕД/ч), затем по АЧТВ: удлинение в 1,5-2,5 раза от верхней границы нормы = 0,3-0,7 ЕД/мл анти-Ха активности
НФГ, п/к	• В/в болюс 5000 ЕД + п/к **17500 МЕ (или 250 ЕД/кг)**, затем п/к 2 р/сутки по АЧТВ (оценка через 6 ч после инъекции) • Подкожно, первая доза 333 ЕД/кг, затем 250 ЕД/кг 2 р/сутки **без контроля АЧТВ***

* JAMA 2006; 296: 935-42
Chest 2008; 133 (suppl.): 454S-545S. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315

Тромболитическая терапия при ТЭЛА у больных шоком или зависимых от ИВЛ по данным Национального регистра госпитализированных больных в США за 1999-2008 (n= 72 230)

Исходы в стационаре:	Без тромболизиса	Тромболизис	p*
- общая смертность	47%	15%	<0,001
- общая смертность, когда поставили кава-фильтр	33%	7,6%	<0,001
- смерть от ТЭЛА	42%	8,4%	<0,001
- смерть от ТЭЛА, когда поставили кава-фильтр	27%	2,7%	<0,001

* эффект не зависит от возраста

Am J Med 2012; 125: 465-70

Режимы тромболитической терапии при ТЭЛА:

1. Стрептокиназа:

а) обычная схема – нагрузочная доза 250 тыс. МЕ (на протяжении 30 мин), далее 100 тыс. МЕ в час на протяжении 12-24 ч;

б) ускоренная схема – 1,5 млн МЕ на протяжении 2 ч.

2. Урокиназа:

а) обычная схема – нагрузочная доза 4400 МЕ/кг массы тела (на протяжении 10 мин), далее 4400 МЕ/кг массы тела в час на протяжении 12-24 ч;

б) ускоренная схема – 3 млн МЕ на протяжении 2 ч;

3. rtPA (альтеплаза):

а) 100 мг на протяжении 2 ч;

б) ускоренная схема – 0,6 мг/кг массы тела на протяжении 15 мин (максимальная доза 50 мг).

Системная тромболитическая терапия при ТЭЛА

- не откладывать начало введения, т.к. возможно развитие необратимого шока
- эффект максимален в первые 48 ч, но возможна вплоть до 14 суток
- при немедленной угрозе жизни абсолютные противопоказания могут стать относительными
- предпочтительны ускоренные режимы (2-часовой вместо 24-часового)
- введение в легочную артерию не имеет преимущества

Chest 2008; 133 (suppl.): 454S-545S. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315

НФГ при проведении ТЛТ: рекомендовано ТОЛЬКО в\в капельное введение!

НФГ вводили до ТЛТ	- стрептокиназа/урокиназа - остановить НФГ, начать ТЛТ (не ждать АЧТВ) - альтеплаза – можно продолжать введение НФГ (но не начинать!!!, если до ТЛТ использовали НМГ/фонда)
НФГ после ТЛТ	Сразу после ТЛТ определить АЧТВ: • НФГ не прерывался – коррекция по нормограмме • НФГ прерывался: - АЧТВ <2,5 ВГН - НФГ без болюса (скорость как до ТЛТ) - АЧТВ ≥2,5 ВГН – не начинать НФГ, повторно АЧТВ каждые 4 часа (до <2,5) Если до тромболизиса вводили НМГ 2 раза в сутки: - НФГ без болюса через 12 часов после инъекции Если до тромболизиса вводили НМГ/фондапаринукс 1 раз в сутки: - НФГ без болюса через 24 часа после инъекции
Переход на НМГ/фонда	ВОЗМОЖЕН через несколько часов после ТЛТ, если нет кровотечений

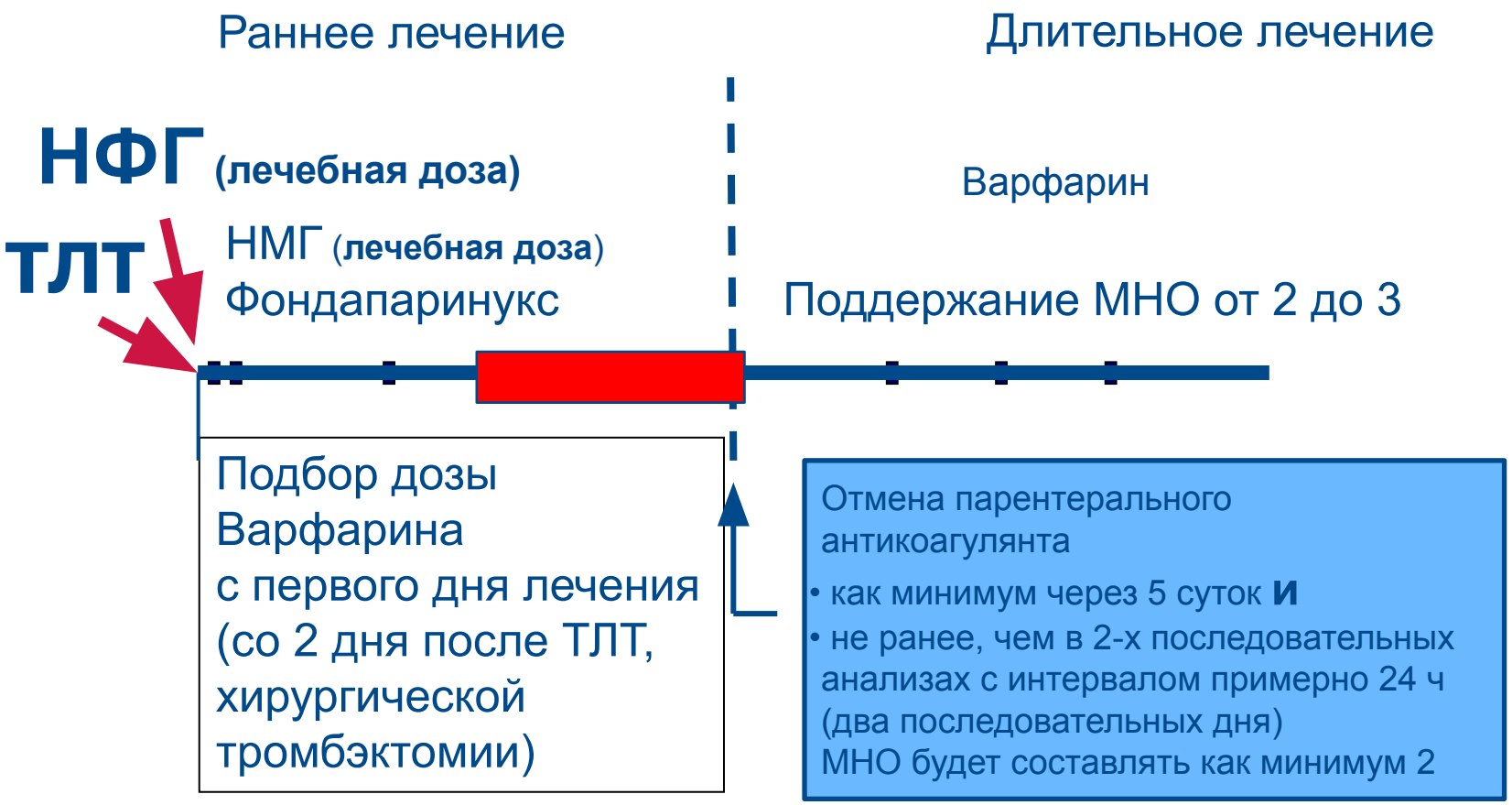
Braunwald's Heart disease, 8th edition, 2008. Chest 2008; 133 (suppl.): 454S-545S. Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Европейское общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014. Острый период (I)

Рекомендация	Класс	УД
ТЭЛА, сопровождающаяся шоком или гипотонией (ТЭЛА высокого риска)		
У пациентов с ТЭЛА высокого риска рекомендуется незамедлительное начало внутривенного введения НФГ	I	C
Рекомендуется проведение тромболитической терапии	I	B
У пациентов с неудачным тромболизисом или с противопоказаниями к тромболизису рекомендуется выполнение хирургической эмболэктомии	I	C
Чрезкожная катетерная процедура рекомендуется как альтернатива хирургической эмболэктомии у пациентов с противопоказаниями к введению тромболитиков в полной дозе или в случае неудачи тромболизиса	II	A

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, НФГ – нефракционированные гепарины
Konstantinides S et al European heart journal; 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

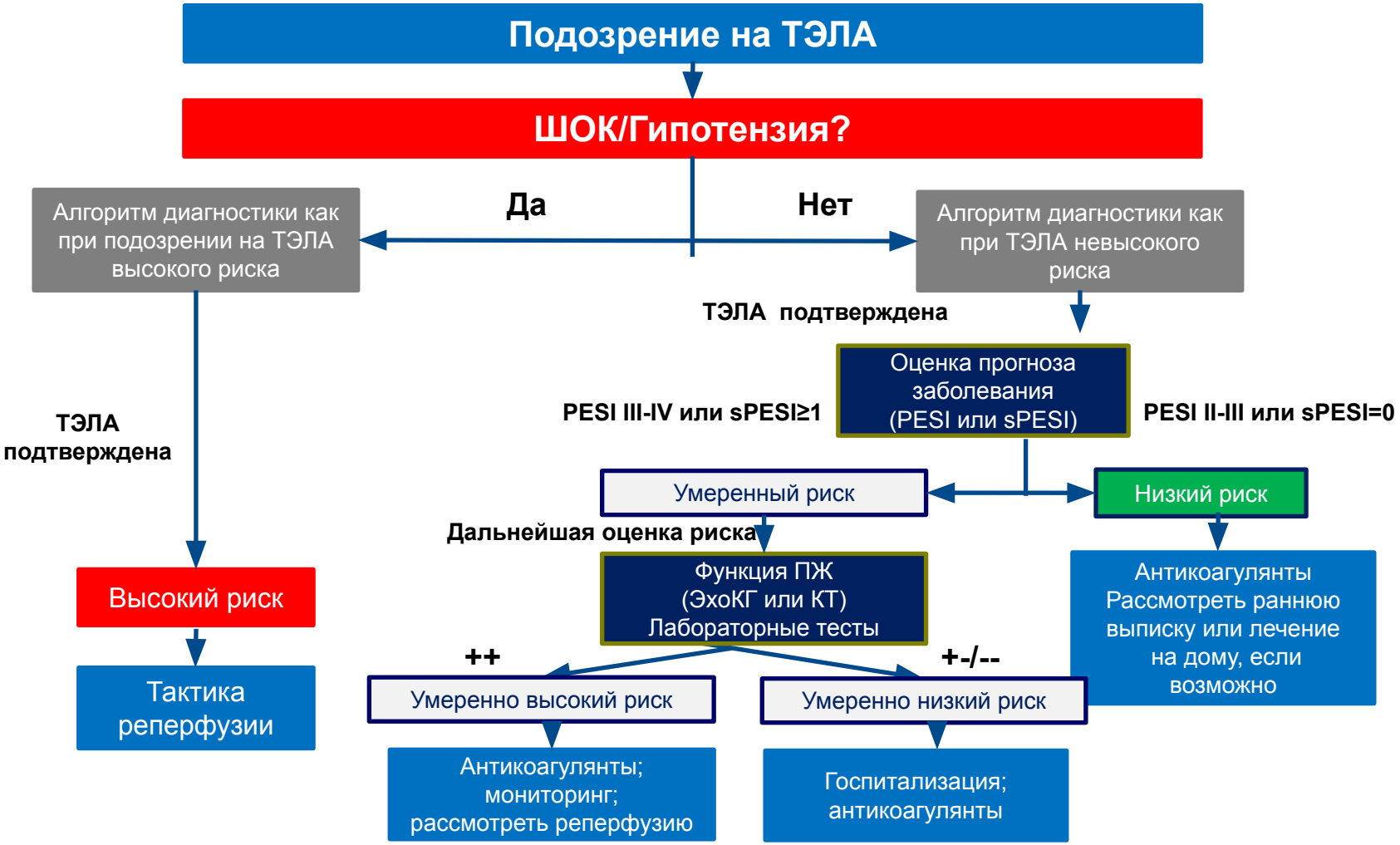
Антикоагулянты для лечения ВТЭ: ни один НОАК не изучен после ТЛТ



Chest 2008; 133 (suppl.): 454S-545S. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315

Chest 2012; 141 (suppl.): e419-e494S. Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283. Флебология 2010; №1, выпуск 2

Выбор стратегии лечения (ESC 2014)



Konstantinidis et al., EHJ (2014):doi:10.1093/eurheartj/ehu283.

Индекс PESI

параметр	Индекс PESI	PESIs (упрощенный)
возраст	Величина в годах	1 балл если >80 лет
Мужской пол	+10	-
Онкология	+30	1 балл
ХСН	+10	1 балл
ХОБЛ	10	1 балл
ЧСС ≥110	+20	1 балл
Сист. АД <100	+30	1 балл
ЧД >30	+20	-
Темп. тела <36	+20	-
Нарушения сознания	+60	-
SpO2 <90%	+20	1 балл

Оригинальный индекс:

- Низкий риск (0-1,6%) ≤65 – класс I, низкий риск (1,7-3,5%) 66-85 – класс II
- Промежуточный риск (3,2-7,1%) 86-105 – класс III
- Высокий риск (4-11,4%) 106-125 – класс IV, очень высокий риск (10-24,5%) более 125 – класс V

Упрощенный индекс:

- Низкий риск (1%) – 0 баллов
- Высокий риск (10,9%) – 1 балл и более

Оценка риска в зависимости от частоты смертности

Риск смерти	Шок\ гипотония	PESI III-V или sPESI >1	Дисфункция ПЖ (ПЖ/ЛЖ более 0,9)	Биомаркеры
Высокий	+	+	+	+
Промежуточный высокий	-	+	**Присутствуют одновременно**	
Промежуточный низкий	-	+	**Нет, или только один**	
Низкий	-	-	-	-

ТЛТ у больных промежуточного риска

- **PEITO (n=1006)**
- Дисфункция ПЖ+Тропонин
- Нет стойких нарушений гемодинамики
- Тенектеплаза + НФГ (через 48 ч НМГ/фондапаринукс)

Результаты на 7 сутки:

- **общая смертность** – нет различий
- **развитие шока -** 1,6% (ТЛТ) против 5%, p=0,002
- рецидив ТЭЛА, потребность в ИВЛ – нет различий
- **инсульты** - 2,4% (ТЛТ) против 0,2, p=0,03 (геморрагические 10 против 1, ишемические 2 против 0) – чаще у лиц старше 75 лет
- **не ВЧ-кровотечения -** 6,3% (ТЛТ) против 1,5%, p<0,001

Европейское общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014.

Реперфузионная терапия

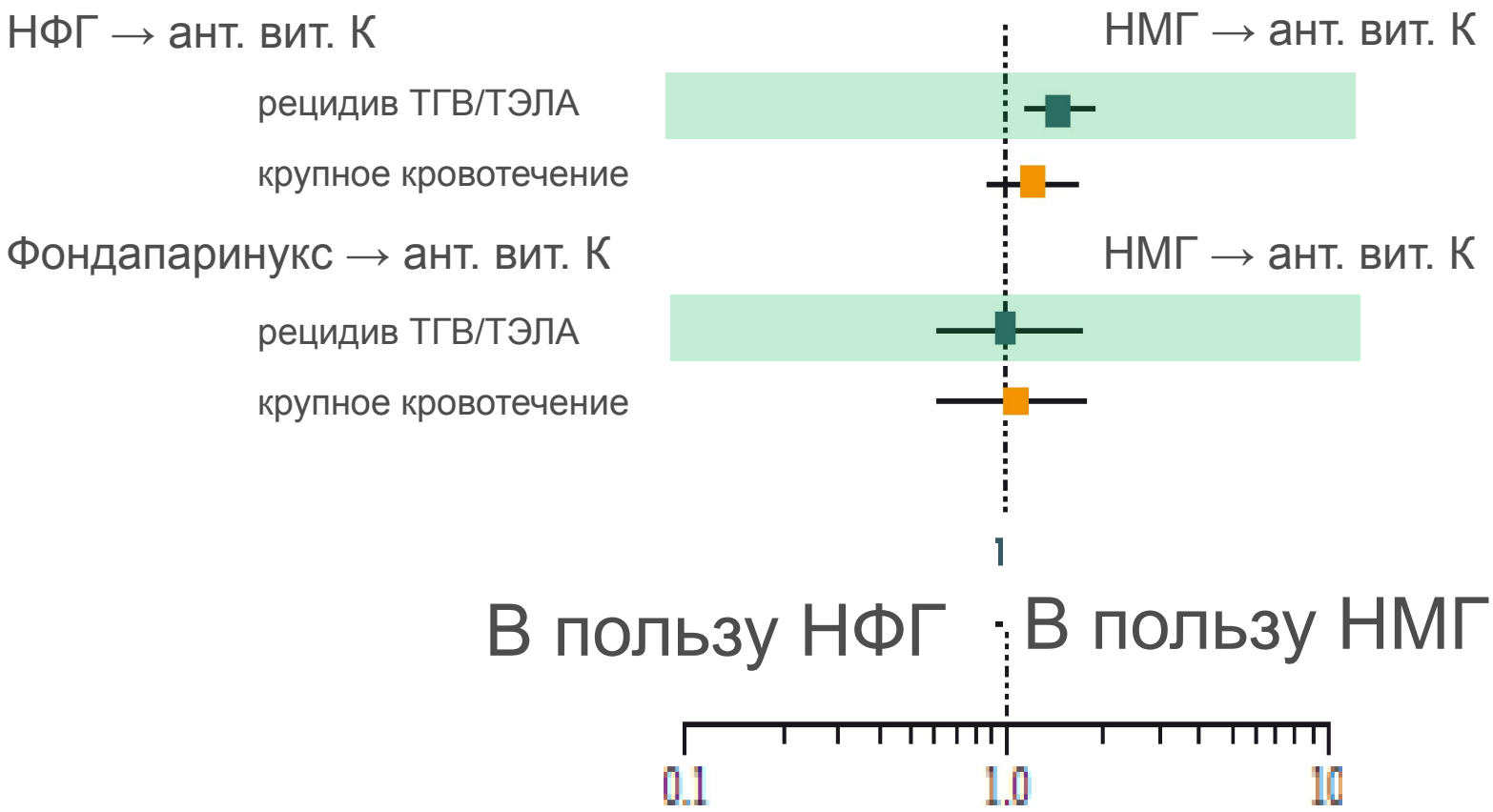
Рекомендация	Класс	УД
Рутинное применение первичного системного тромболизиса не рекомендовано пациентам с ТЭЛА без шока/гипотонии	III	B
Пациентам с ТЭЛА умеренного-высокого риска рекомендуется тщательным мониторинг с целью раннего выявления гемодинамической декоменсации и своевременного начала неотложной реперфузионной терапии	I	B
Пациентам с ТЭЛА умеренного-высокого риска и признаками гемодинамической декомпенсации следует рассмотреть возможность проведения тромболитической терапии	IIa	B
У пациентов умеренного-высокого риска можно рассмотреть возможность хирургической эмболэктомии в случае ожидаемого высокого риска кровотечения при проведении тромболизиса	IIb	C
У пациентов умеренного-высокого риска можно рассмотреть возможность чрезкожной катетерной процедуры в случае ожидаемого высокого риска кровотечения при проведении тромболизиса	IIb	B

УД – уровень доказанности, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

Konstantinides S et al European heart journal; 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Антикоагулянты в лечении ТГВ/ТЭЛА

Мета-анализ 45 клинических исследований (n=44 989)



JAMA 2014; 312: 1122-35

Выбор антикоагулянта для лечения ТГВ/ТЭЛА

Рекомендации Европейского кардиологического общества (2014)

- НМГ или фондапаринукс п/к

предпочтительны у большинства больных - IA

Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Дозы антикоагулянтов для лечения ТЭЛА

Препарат	Доза
Далтепарин (Фрагмин)	• 100 МЕ/кг 2 р/сутки • 200 МЕ/кг 1 р/сутки
Надропарин (Фраксипарин)	• п/к 86 МЕ/кг 2 р/сутки • п/к 171 МЕ/кг 1 р/сутки
Эноксапарин (Клексан)	• п/к 1 мг/кг 2 р/сутки • п/к 1,5 мг/кг 1 р/сутки
Фондапаринукс (Арикстра)	• 5 мг при массе тела до 50 кг 1 р/сутки • 7,5 мг при массе тела 50-100 кг 1 р/сутки • 10 мг при массе тела свыше 100 кг 1 р/сутки

Chest 2012; 133 (suppl.): 454S-545S. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315

Выбор антикоагулянта для лечения ТГВ/ТЭЛА

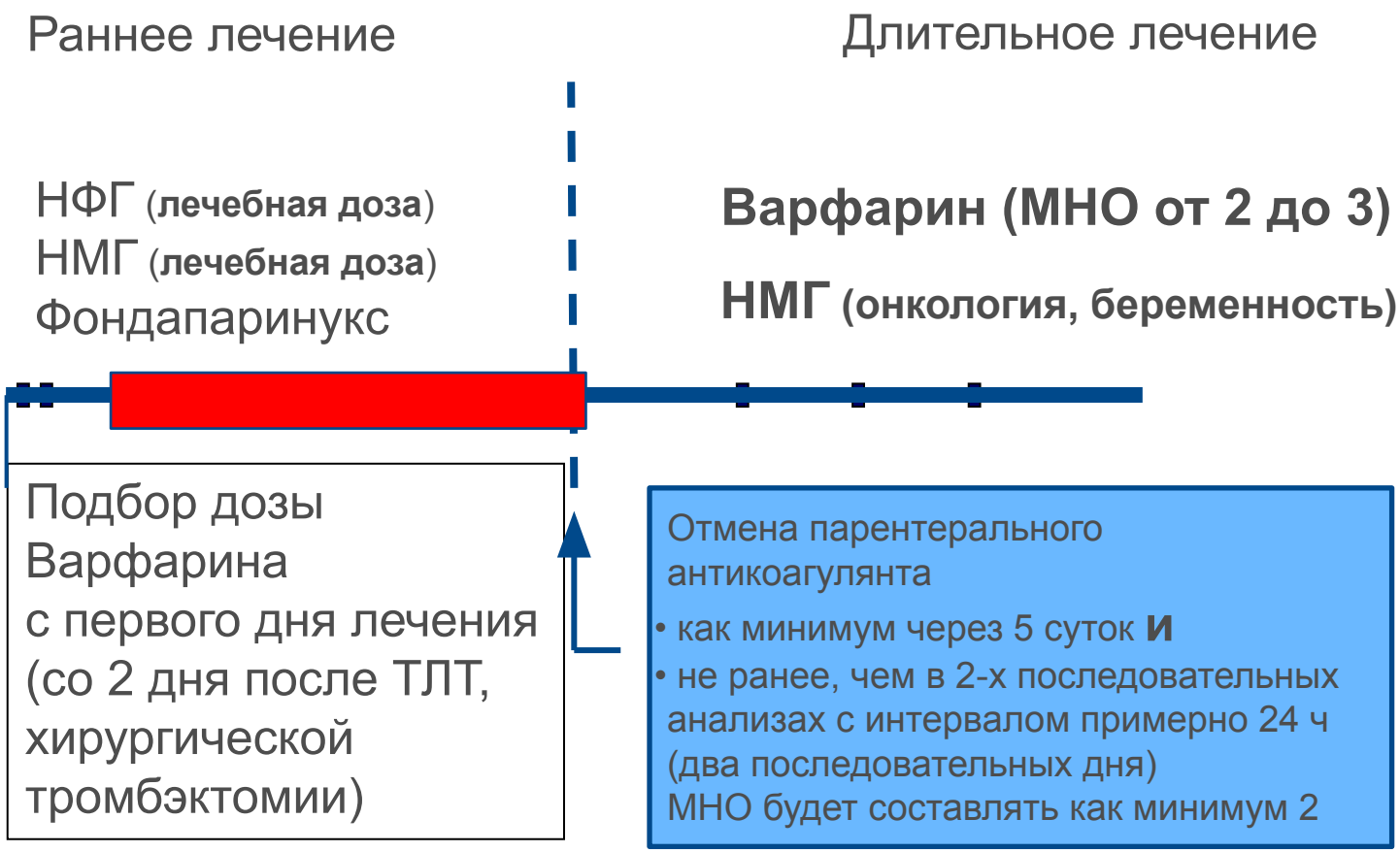
Рекомендации Европейского кардиологического общества (2014)

- НМГ или фондапаринукс п/к
  предпочтительны у большинства больных – IA
- НФГ предпочтителен:

- при высоком риске кровотечений (ТЛТ) – IC
- при клиренсе креатинина <30 мл/мин
- при выраженном ожирении

Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Антикоагулянты для лечения ВТЭ: алгоритмы



Chest 2008; 133 (suppl.): 454S-545S. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315

Chest 2012; 141 (suppl.): e419-e494S. Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283. Флебология 2010; №1, выпуск 2

ВТЭ: результаты исследований ПОАК

Исследование	RE-COVER (I/II)[a,b]	EINSTEIN [c,d]	AMPLIFY[e]
Препарат	**Дабигатран**	Ривароксабан	Апиксабан
Кол-во больных	**5128**	8282	5395
Дизайн	**Двойное слепое**	Открытое	Двойное слепое
Показание	**ТГВ или ТЭЛА**	ТЭЛА / ТГВ	ТГВ или ТЭЛА
Длительность	**6 мес**	3,6,12 мес	6 мес
Начало приема новых антикоагулянтов	**после ≥5 суток НМГ**	сразу±парентеральные антикоагулянты (≤48 ч)	сразу±парентеральные антикоагулянты (≤48 ч)
Дозы новых антикоагулянтов	**150 мг ×2**	15 мг ×2 до 21-х суток, затем 20 мг ×1	10 мг ×2 до 7-х суток, затем 5 мг ×2
Клиренс креатинина	**не <30**	не <30	не <25
Смертельный или симптомный рецидив ВТЭ	**не хуже**	**не хуже**	**Не хуже**
Тяжелые кровотечения	**ОР -40% (p<0,05)**	**ОР -46% (p<0,05)**	**ОР -69% (p<0,05)**
Тяжелые + клинически значимые кровотечения	**ОР -44% (p<0,05)**	**ОР -7% (p=нд)**	**ОР -56% (p<0,05)**

a. Schulman S, et al. *N Engl J Med*. 2009;361:2342-2352[1]; b. Schulman S, et al. *ASH*, 2011[2]; c. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med*. 2010;363:2499-2510[3]; d. EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med*. 2012;366:1287-1297[4]; e. Agnelli G, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:799-808[5]; f. Hokusai-VTE Investigators. *N Engl J Med*. 2013;369:1406-1415.[6]

Антикоагулянты для лечения ВТЭ: алгоритмы

- Апиксабан с первого дня 10 мг 2 р/д – 1 неделя, затем 5 мг 2 р/д
- Дабигатран 150 мг 2 р/д после окончания НМГ
- Ривароксабан с первого дня 15 мг 2 р/д – 3 недели, затем 20 мг 1 р/д

Chest 2008; 133 (suppl.): 454S-545S. Eur Heart J 2008; 29: 2276-315

Chest 2012; 141 (suppl.): e419-e494S. Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283. Флебология 2010; №1, выпуск 2

ТГВ/ТЭЛА: ПОАК

- По меньшей мере **также эффективны**, как стандартное лечение (НМГ+АВК)
- **Безопаснее** чем стандартная схема (НМГ+АВК)
- Мало данных по пациентам с онкологическими заболеваниями
- Запрещены при тяжелой почечной недостаточности (СКФ<30 для ривароксабана и дабигатрана, <25 для апиксабана)
- Не изучены после ТЛТ и у больных с кава-фильтрами

ПОАК после тромболитической терапии
98 больных, выполнена ТЛТ (альтеплаза 50 мг), до 24 ч после ТЛТ – НФГ в/в кап (АЧТВ 60-100 с), через 2 часа после отмены НФГ – ривароксабан 20 мг 1 р/д (15 мг при СКФ 15-29)
Рецидивов ВТЭ не зарегистрировано
Динамика давления в ЛА за 36 часов: снижение с 52,8±3,9 до 32±4,4
Средняя длительность госпитализации 1,9±0,2 дня (Sharift M et al. DOI:10.1002/clc.22216)

Основные ограничения для новых пероральных антикоагулянтов при ТГВ/ТЭЛА

- Тромбэктомия, тромболитическая терапия (для лечения с ранних сроков)
- Кава-фильтр
- Клиренс креатинина <25 (апиксабан) – 30 (дабигатран, ривароксабан)
- АлТ или АсТ выше >2 (апиксабан, дабигатран) , выше 3 норм (ривароксабан)
- Клинически значимое заболевание печени с плохим прогнозом
- Беременность, кормление грудью
- Одновременный прием двух антиагрегатнов
- Некоторые лекарственные взаимодействия
- Малая изученность при раке и тромбофилиях

Европейское общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014. Острый период (II)

Рекомендация	Класс	УД
ТЭЛА, не сопровождающаяся шоком или гипотонией (умеренный или низкий риск риск)		
Комбинирование парентеральных антикоагулянтов и АВК		
Пациентам с высокой и умеренной вероятностью ТЭЛА рекомендуется незамедлительное начало терапии парентеральными антикоагулянтами до завершения процесса диагностики	I	C
Для большинства пациентов рекомендованными препаратами для парентеральной терапии в острой фазе лечения являются НМГ или фондапаринукс	I	A
Параллельно с парентеральными антикоагулянтами рекомендовано лечение АВК с целевым МНО 2,5 (2,0-3,0)	I	B

АВК – антагонисты витамина К, ТЭЛА- тромбоэмболия легочной артерии, МНО – международное нормализованное отношение
Konstantinides S et al European heart journal; 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Европейское общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014. Острый период (III)

Рекомендация	Класс	УД
ТЭЛА без шока или гипотонии (умеренный/низкий риск риск)		
Антикоагулянтная терапия ривароксабаном (15 мг 2 р/с в течение 3 недель, затем 20 мг 1 р/с) рекомендована в качестве альтернативы комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК.	I	B
Антикоагулянтная терапия апиксабаном (10 мг 2 р/с в течение 7 дней, затем 5 мг 2 р/с) рекомендована в качестве альтернативы комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК	I	B
Терапия дабигатраном рекомендована в качестве альтернативы АВК после парентерального курса антикоагулянтов в остром периоде	I	B
Терапия эдоксабаном рекомендована в качестве альтернативы АВК после парентерального курса антикоагулянтов в остром периоде	I	B
Новые Оральные антикоагулянты не рекомендованы пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (КК<30 для дабигатрана, ривароксабана и эдоксабана; КК <25 мл/мин для эдоксабана)	III	A

УД – уровень доказанности, КК- клиренс креатинина, АВК – антагонисты витамина К
Konstantinides S et al European heart journal; 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

ТГВ/ТЭЛА: выбор антикоагулянта

У пациентов БЕЗ онкологических заболеваний для лечения острого эпизода ВТЭ:

- **ПОАК могут рассматриваться как альтернатива стандартному лечению – IB (ESC, 2014)**
- **ПОАК рассматриваются как предпочтительное перед варфарином средство (ACCP, 2016) – 2B**

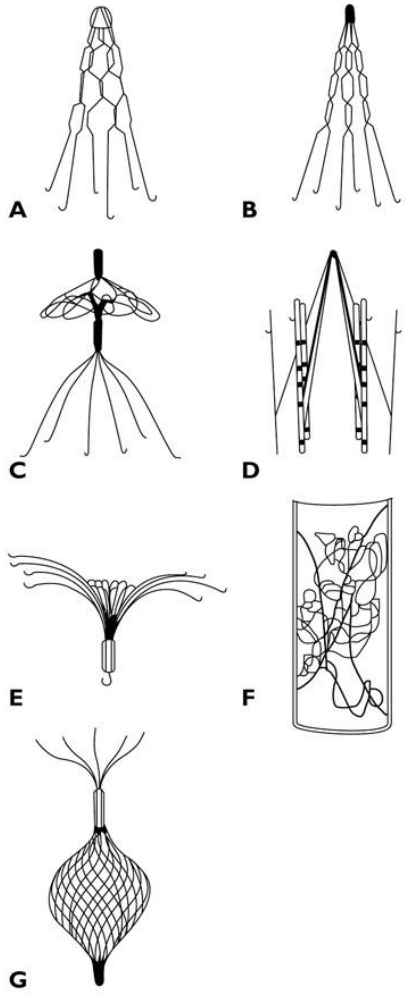
- В случае если ВТЭ связана с онкологическим заболеванием, целесообразнее применение НМГ, чем АВК (класс 2B) или любых прямых пероральных антикоагулянтов (ACCP, 2016) - 2C

Выбор дозы антикоагулянта:

есть алгоритмы коррекции дозы при ФП для лечения ВТЭ – только мах дозировки!

Препарат	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Предпочти-тельно	**150 мг 2 р/д**	20 мг 1 р/д	5 мг 2 р/д
Вариант	110 мг 2 р/д: • у лиц ≥80 лет • HAS-BLED≥3 • прием верапамил • КК 30-49 мл/мин (можно 150 мг, при отсутствии других факторов)	15 мг 1 р/д • КК 15-49 мл/мин • HAS-BLED≥3	2,5 мг 2 р/д КК 15-29 мл/мин при наличии любых 2-х признаков: • Возраст ≥80 лет • Масса тела ≤60 кг • Креатинин ≥133 мкмоль/л

Кава-фильтры



Copyright Science Press Internet Services

Европейское общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014. Венозные фильтры

Рекомендация	Класс	УД
У пациентов с острой ТЭЛА и абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии следует рассмотреть возможность имплантации кава-фильтра	IIA	C
У пациентов с повторной ТЭЛА, развившейся несмотря на проведение адекватной антикоагулянтной терапии, следует рассмотреть возможность имплантации кава-фильтра	IIa	C
Рутинное использование кава-фильтров у пациентов с ТЭЛА не рекомендуется	III	A

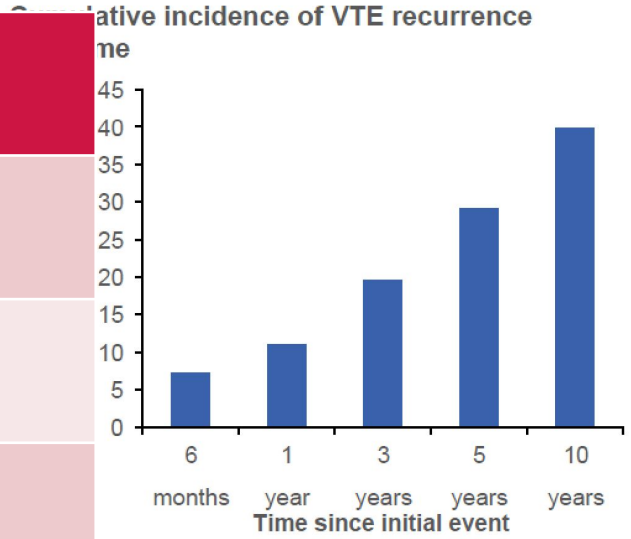
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, УД – уровень доказанности
Konstantinides S et al European heart journal; 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Как долго после ВТЭ лечить антикоагулянтами?

Частота рецидивов после первого эпизода ВТЭО в ближайшие 2 года после окончания 3-месячного лечения антикоагулянтами

Мета-анализ 15 исследований

Обратимый фактор риска	3,3% в год
• хирургический	0,7% в год
• не хирургический	4,2% в год
Не спровоцированный эпизод ВТЭ	7,4% в год



Atch Intern Med 2010; 170: 1710-16

Европейское общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014. Длительность антикоагулянтной терапии (I)

Рекомендация	Класс	УД
У пациентов с ТЭЛА в следствие обратимого фактора риска рекомендуется антикоагулянтная терапия на протяжении 3 месяцев	I	B

УД – уровень доказанности, ТЭЛА- тромбоэмболия легочной артерии
Konstantinides S et al European heart journal; 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Европейское общество кардиологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014. Пациенты со злокачественными новообразованиями

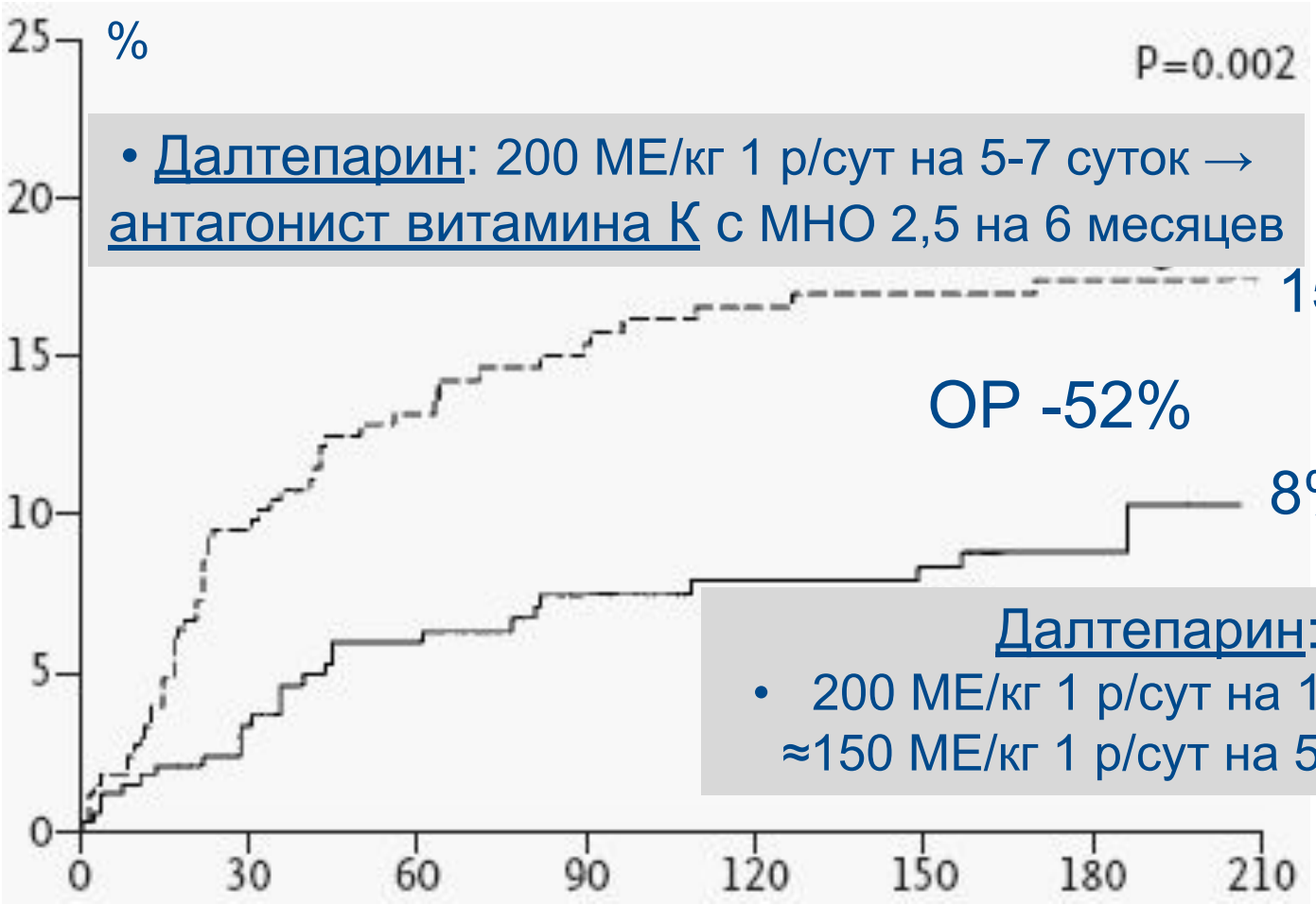
Рекомендация	Класс	УД
Для пациентов с ТЭЛА и злокачественными новообразованиями следует рассмотреть применение НМГ в дозе, рассчитанной на единицу массы тела, в течение первых 3-6 месяцев.	IIa	B
Для пациентов с ТЭЛА и злокачественными новообразованиями следует рассмотреть продленную антикоагулянтную терапию (более 3-6 месяцев) на неопределенный период или до излечения злокачественного новообразования	IIa	C

УД – уровень доказанности, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ВТЭ – венозные тромбоэмболии, НМГ – низкомолекулярные гепарины

Konstantinides S et al European heart journal; 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

Эффективность НМГ при вторичной профилактике (онкология)

Исследование CLOT (n=676)



• Далтепарин: 200 МЕ/кг 1 р/сут на 5-7 суток → антагонист витамина К с МНО 2,5 на 6 месяцев

15,8%

ОР -52%

8%

Далтепарин:

• 200 МЕ/кг 1 р/сут на 1 месяц → ≈150 МЕ/кг 1 р/сут на 5 месяцев

По кровотечениям достоверных различий не было

N Engl J Med 2003; 349: 146-53

Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА, ESC 2014

Рекомендация	Класс	
У пациентов с неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется антикоагулянтная терапия на протяжение как минимум 3 месяцев	I	A
У пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечений следует рассмотреть возможность продленной антикоагулянтной терапии	IIa	B
У пациентов с повторным эпизодом неспровоцированной ТЭЛА рекомендуется антикоагулянтная терапия неопределенной продолжительности	I	B

ACCP, 2016

Пациентам с первым неспровоцированным эпизодом ТЭЛА или проксимального ТГВ и низким/умеренным геморрагическим риском, мы рекомендует продленный прием антикоагулянтов (более 3 месяцев) – 2B, при высоком геморрагическом риске – ограничится 3-х месячным курсом – 1B

Оценка риска развития кровотечений

Модифицируемые факторы риска	Немодифицируемые факторы риска
АГ (систолическое АД > 160 мм рт.ст.)	Возраст (>65 лет) (≥75 лет) Склонность к падениям
Лабильное МНО (ВЦД < 60%)	Тяжелое кровотечение в анамнезе
НПВС/антиагреганты	Инсульт в анамнезе
≥8 порций алкоголя в неделю	Гемодиализ/трансплантация почки
Потенциально модифицируемые факторы риска	Цирроз печени, сахарный диабет
Анемия	Онкологические заболевания
Почечная или печеночная недостаточность	Генетические факторы (CYP2C9, VKORC)
Тромбоцитопения	

Низкий риск	0 факторов
Умеренный риск	1 фактор
Высокий риск	≥2 факторов

Правила тестирования на тромбофилию

Тромбофилии	Метод
Дефицит АТ III	ИФА, оценка активности коагулогическим методом
Дефицит протеина С	Иммунохимический, коагуляционный, метод хромогенных субстратов
Дефицит протеина S	Иммунохимический, коагуляционный
Лейденовская мутация в гене фактора V	Оценка резистентности к ПрС (коагулогически), ПЦР
Ген протромбина G20210A	ПЦР (оценка по уровню ПВ, ПТИ – не информативна!)
АФЛС	АТ к кардиолипину и β2ГП, ВА

- Генетические тесты – в любое время
- АТ к кардиолипину и β2ГП – в любое время
- ВА – можно на фоне гепарина, но часто ложноположит. результаты
- Активность/уровень факторов - **минимум через 2 недели после отмены антикоагулянтов, не ранее 3 месяцев от эпизода венозного тромбоза**
- Беременность – сильное влияние на уровень протеина S

ВТЭ спровоцированная

- Частота рецидивов ВТЭ не отличается у лиц с и без наследственной тромбофилии
- После эпизода спроводированной ВТЭ – антикоагулянты 3 мес – даже если выявлена тромбофилия (ESC, 2014, ACCP, 2016)
- Американское общество гематологов/Американская ассоциация сосудистых врачей выступает **ПРОТИВ тестирования на тромбофилию больных любого возраста**, так как это приводит к необоснованному продлению антикоагулянтной терапии и повышению геморрагического риска

Hicks LK, Bering H, Carson KR et al (2013) The ASH Choosing Wisely(R)campaign: five hematologic tests and treatments to question. Hematology 2013:9–14

Choosing Wisely. Society for Vascular Medicine. (2014) Five Things Physicians and Pateints Should Question. http://www.vascularmed.org/choosing/SVMCWList.pdf. Accessed 20 Nov 2014

Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C (2003) Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. Lancet 362:523–526

Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR (2005) Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. JAMA 293:2352–2361

Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR (2008) Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. J Thromb Haemost 6:1474–1477

ВТЭ неспровоцированная

- В ряде регистров не подтверждена клиническая эффективность тестирования (частота рецидивов ВТЭ не снижалась), но число больных с тромбофилией было не большим, не использовался единообразный алгоритм терапии
- АФЛС, комбинированная тромбофилия – существенное увеличение риска рецидива

- NICE, 2012 – выполнять тест при наличии семейного анамнеза, если пациент планирует прекратить прием антикоагулянтов
- ACCP, 2012 - Рутинное тестирование не целесообразно, может быть выполнено, если пациент с низким геморрагическим риском планирует отменить АК
- **Отрицательный тест – не повод отменить АК!!!**
- **Положительный тест (гетерозиготы FV или FII) при высоком геморрагическом риске – не повод для продления АК??**

ПОАК: продленная профилактика

Протокол	Препарат[a]	Сравнение	Дизайн	Ожидаемое снижение	Длительность лечения	Количество пациентов	Число ВТЭ в группе контроля	Снижение риска рецидива ВТЭ	Большое или КЗМ кровотечение в группе Препарата[a]
RE-SONATE [370]	Дабигатран 150 мг х 2 раз/сут.[c]	Плацебо	Преимущество	70%	6 месяцев	1343	5,6%	92%	5,3%
RE-MEDY [370]	Дабигатран 150 мг х 2 раз/сут.[c]	Варфарин (МНО 2-3)	Не хуже	Абсолютное повышение, <2,8	18-36 месяцев	2856	1,3%	Разница рисков, 0,38% vs. АВК	5,6% (vs. 10,2% у варфарина)
EINSTEIN Ext [295]	Ривароксабан 20 мг х 1 раз/сут.	Плацебо	Преимущество	70%	6-12 месяцев	1196	7,1%	82%	6,0%
AMPLIFY Ext [371]	Апиксабан 5,0 мг х 2 раз/сут.	Плацебо	Преимущество	41%	12 месяцев	2486	8,8%	80%	4,2%
	Апиксабан 2,5 мг х 2 раз/сут.[d]							81%	3,0%
WARFASA [368]	Аспирин	Плацебо	Преимущество	40%		402	11,2%[b]	40%	1,0[b]
ASPIRE [369]	Аспирин	Плацебо	Преимущество	30%		822	6,5%[b]	26%	1,7[b]

Продленная вторичная профилактика:

Европейское общество кардиологов
Клинические рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА 2014

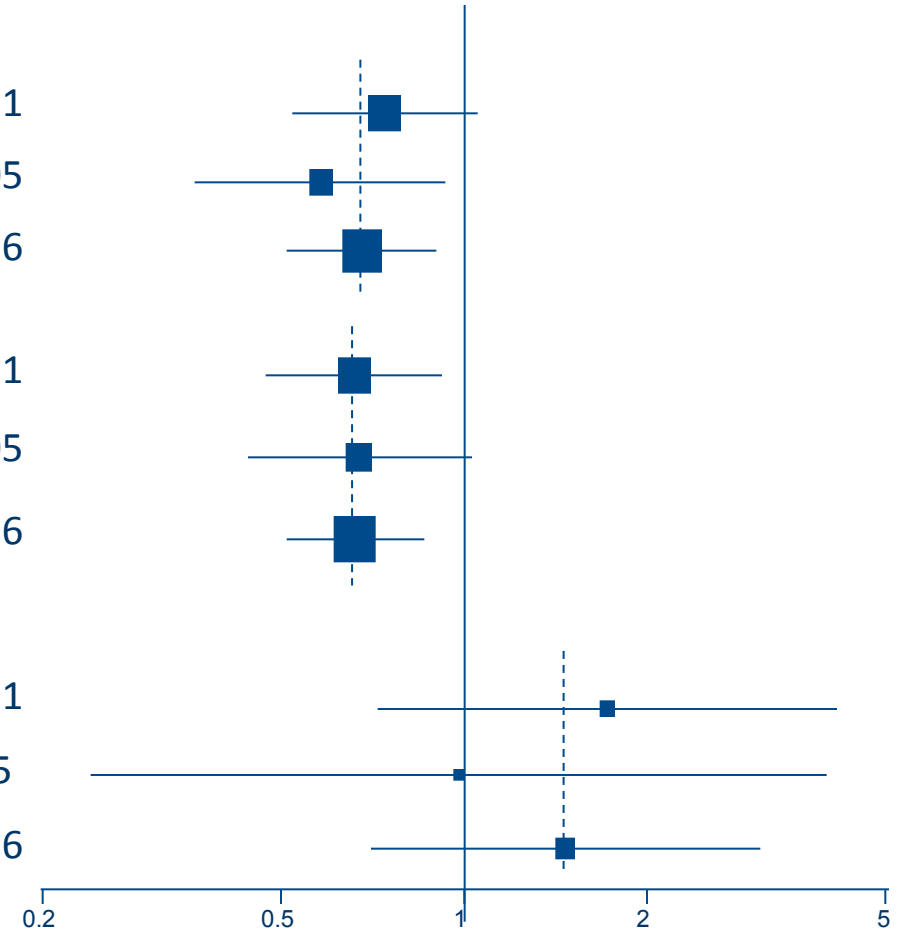
Рекомендация	Класс	
В случае необходимости проведения продленной антикоагулянтной терапии в качестве альтернативы АВК следует рассмотреть возможность назначения дабигатрана (150 мг 2 р/д или 110 мг 2 р/д у лиц старше 80 лет или при приеме верапамила), ривароксабана (20 мг 1 р/д) или апиксабана (2,5 мг 2 р/д) за исключением пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек).	IIA	B
У пациентов, получающих продленную антикоагулянтную терапию, следует регулярно проводить переоценку соотношения риск/польза в отношении длительности терапии	I	C
Для пациентов, которые отказываются или не могут принимать пероральные антикоагулянты, для продленной профилактики рецидивов ВТЭ можно рассмотреть назначение АСК	IIb	B

УД – уровень доказанности, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ВТЭ – венозные тромбоэмболии, АВК-антагонисты витамина К

Konstantinides S et al European heart journal; 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu283

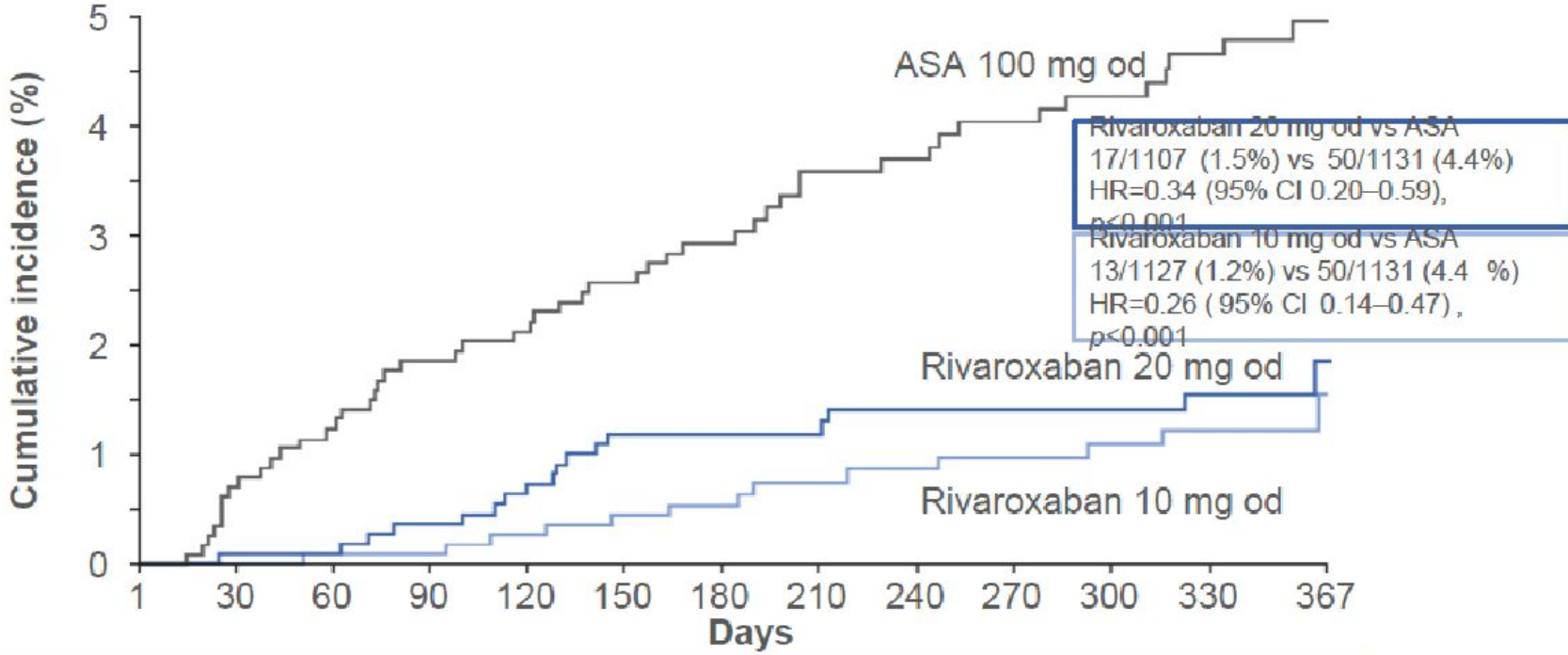
АСК против плацебо после ВТЭ ASPIRE & WARFASA

Outcome & study		Placebo events/n	Aspirin events/n	Hazard Ratio	P
ВТЭ	ASPIRE	73/411	57/411	0.74	0.09
	WARFASA	43/197	28/205	0.58	0.02
	Pooled	116/608	85/616	0.68	0.007
Тромбкт	ASPIRE	88/411	62/411	0.66	0.01
	WARFASA	48/197	36/205	0.67	0.06
	Pooled	136/608	98/616	0.66	0.002
Кровотечения	ASPIRE	8/411	14/411	1.72	0.22
	WARFASA	4/197	4/205	0.98	0.97
	Pooled	12/608	18/616	1.47	0.31



EINSTEIN CHOICE: ривароксабан 10 или 20 мг в день по сравнению с АСК после ВТЭ

Both Rivaroxaban Doses Provided Superior Reduction in Recurrent VTE Rates Compared with ASA



Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1102	1095	1090	1084	1079	997	876	872	860	794	718	0
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1124	1119	1118	1111	1109	1029	890	886	867	812	723	0
ASA 100 mg od	1131	1121	1111	1103	1094	1088	1010	859	857	839	776	707	0

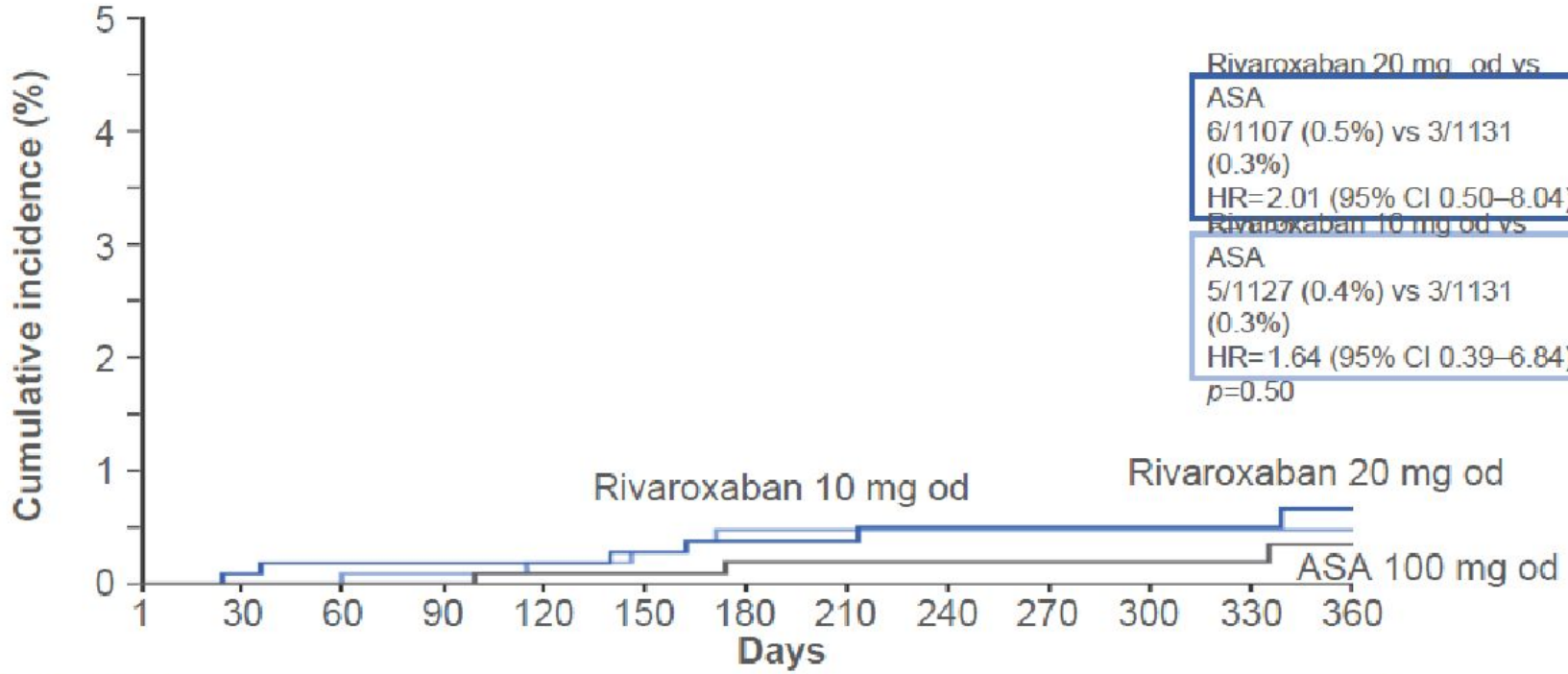
Intention-to-treat analysis

Weitz JI *et al*, *N Engl J Med* 2017:doi:10.1056/NEJMoa1700518

EINSTEIN CHOICE

EINSTEIN CHOICE: ривароксабан 10 или 20 мг в день по сравнению с АСК после ВТЭ

Rates of Major Bleeding Were ≤0.5% and Similar to ASA



Number of patients at risk													
Rivaroxaban 20 mg od	1107	1081	1063	1048	1036	1024	963	818	801	780	712	642	449
Rivaroxaban 10 mg od	1126	1103	1080	1070	1058	1046	988	823	812	790	733	653	469
ASA 100 mg od	1131	1096	1075	1058	1040	1023	970	800	791	768	709	645	445

Safety analysis. No events after Day 360 up to Day 480

Weitz JI *et al. N Engl J Med* 2017:doi:10.1056/NEJMoa1700518

EINSTEIN CHOICE