

Профилактика, диагностика и неотложная терапия тромбоэмболии легочной артерии

И.С. Явелов

ФГУ НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Школа секции неотложной кардиологии ВНОК

www.cardiosite.ru/vnok/sect-urgent-cardio.asp

Январь 2010

Венозные тромбозы и легочная эмболия

Современные рекомендации

Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

William H. Geerts, David Bergqvist, Graham F. Pineo, John A. Heit,
Charles M. Samama, Michael R. Lassen and Clifford W. Colwell

Chest 2008;133;381-453



Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition)

Clive Kearon, Susan R. Kahn, Giancarlo Agnelli, Samuel Goldhaber,
Gary E. Raskob and Anthony J. Comerota

Chest 2008;133;454-545



European Heart Journal (2008) 29, 2276–2315
doi:10.1093/eurheartj/ehn310

ESC GUIDELINES

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)

Венозные тромбоэмболические осложнения

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей

Посттромбофлебитический синдром



ТЭЛА



Смерть

Легочная гипертензия

Венозные тромбоэмболические осложнения

Значимость проблемы (на примере США)



Ожидаемая стоимость лечения 1,5 биллиона \$ в год
(население США ≈270 млн. чел, население России ≈146 млн. чел)

Частота возникновения ТГВ у госпитализированных больных без профилактики (по данным объективных методов диагностики)

Терапевтические больные	10-20%
Общая хирургия	15-40%
Крупные гинекологические операции	
Крупные урологические операции	
Нейрохирургия	
Хроническая сердечная недостаточность (III-IV ФК)	20-40%
Инсульт	20-50%
Артропластика бедренного или коленного сустава, операция при переломе бедра	40-60%
Тяжелобольные	10-80%
Крупная травма	40-80%
Повреждение спинного мозга	60-80%

Способы профилактики венозных тромбозов и эмболий

	X	T
<u>Антиагреганты</u> (аспирин)	-	-
<u>Антикоагулянты:</u>		
• нефракционированный гепарин <i>подкожно</i>	+	+
• низкомолекулярные гепарины <i>подкожно</i>	+	+
• фондапаринукс <i>подкожно</i>	+	+
• антагонисты витамина К (варфарин) <i>внутри</i>	+	-
• дабигатран <i>внутри</i>	+	-
• ривароксабан <i>внутри</i>	+	-
<u>Механические методы:</u>		
• эластические чулки с градуальным сдавлением	+	+
• перемежающаяся пневматическая компрессия	+	-
• венозный насос для стопы	+	-
<u>Раннее прекращение постельного режима</u>	+	+

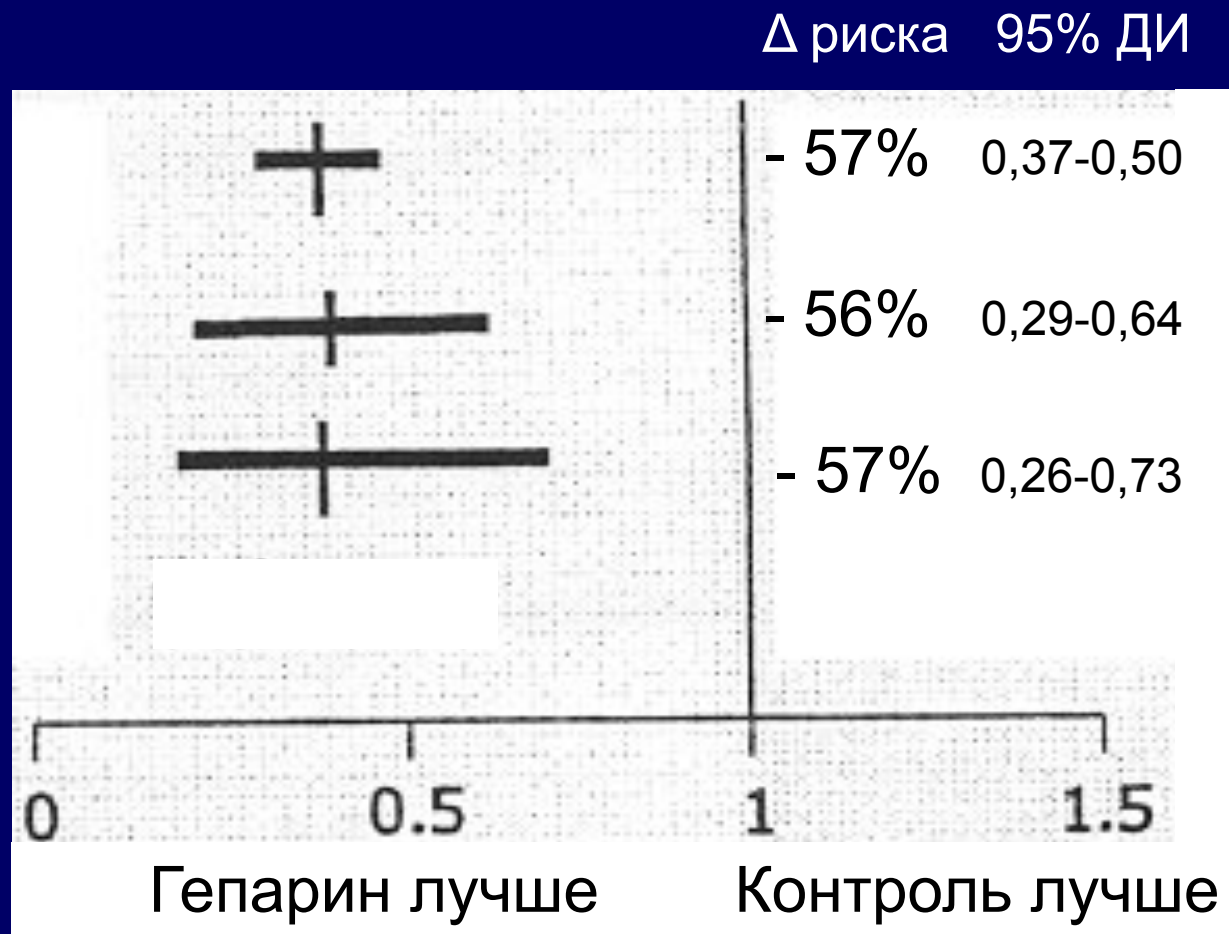
Предупреждение венозных тромбозов и эмболий

Гепарин против отсутствия профилактики

Хирургия

Терапия

Инсульт



Профилактика ВТЭ у нехирургических больных 8-я редакция рекомендаций АССР (2008)

Практическое значение

Острые нехирургические госпитализированные больные

- с [тяжелой] ХСН или тяжелой дыхательной недостаточностью или
- прикованные к постели и имеющие как минимум один дополнительный фактор риска (активный рак, ТГВ или ТЭЛА в анамнезе, сепсис, острое неврологическое заболевание, воспаление кишечника)

должны получать профилактику
с помощью НФГ, НМГ
или фондапаринукса

Сильная рекомендация [1A].

Подходит для большинства больных в большинстве ситуаций.

Крайне маловероятно, что дальнейшие исследования изменят убежденность в оценке эффекта.

Профилактика ТГВ у нехирургических больных

Препарат	Способ профилактики
НФГ, низкая доза	• п/к 5000 МЕ 2-3 р/сутки
Далтепарин (<i>Фрагмин</i>)	• п/к 5000 МЕ 1 р/сутки
Надропарин (<i>Фраксипарин</i>)	• п/к 0,3 мл 1 р/сутки ? • п/к 0,4 мл при массе ≤ 70 кг • п/к 0,6 мл при массе > 70 кг
Эноксапарин (<i>Клексан</i>)	• п/к 40 мг 1 р/сутки
Фондапаринукс (<i>Арикстра</i>)	• п/к 2,5 мг 1 р/сутки



Рекомендуемая длительность профилактики – 6-14 суток

Предупреждение ТГВ и ТЭЛА у нехирургических больных: сравнение эноксапарина и нефракционированного гепарина

PRIME (p<0,001 для эквивалентности)

НФГ 5000 ЕД ×3 1,4% (n=443)
энокс 40 мг ×1 0,2% (n=442)

Δ риска

- 86%

THE-PRINCE (p=0,015 для эквивалентности)

НФГ 5000 ЕД ×3 10,4% (n=212)
энокс 40 мг ×1 8,4% (n=239)

- 19%

Hilbom (p=0.044)

НФГ 5000 ЕД ×3 34,7% (n=72)
энокс 40 мг ×1 19,7% (n=76)

- 43%

PREVAIL (p=0,0001)

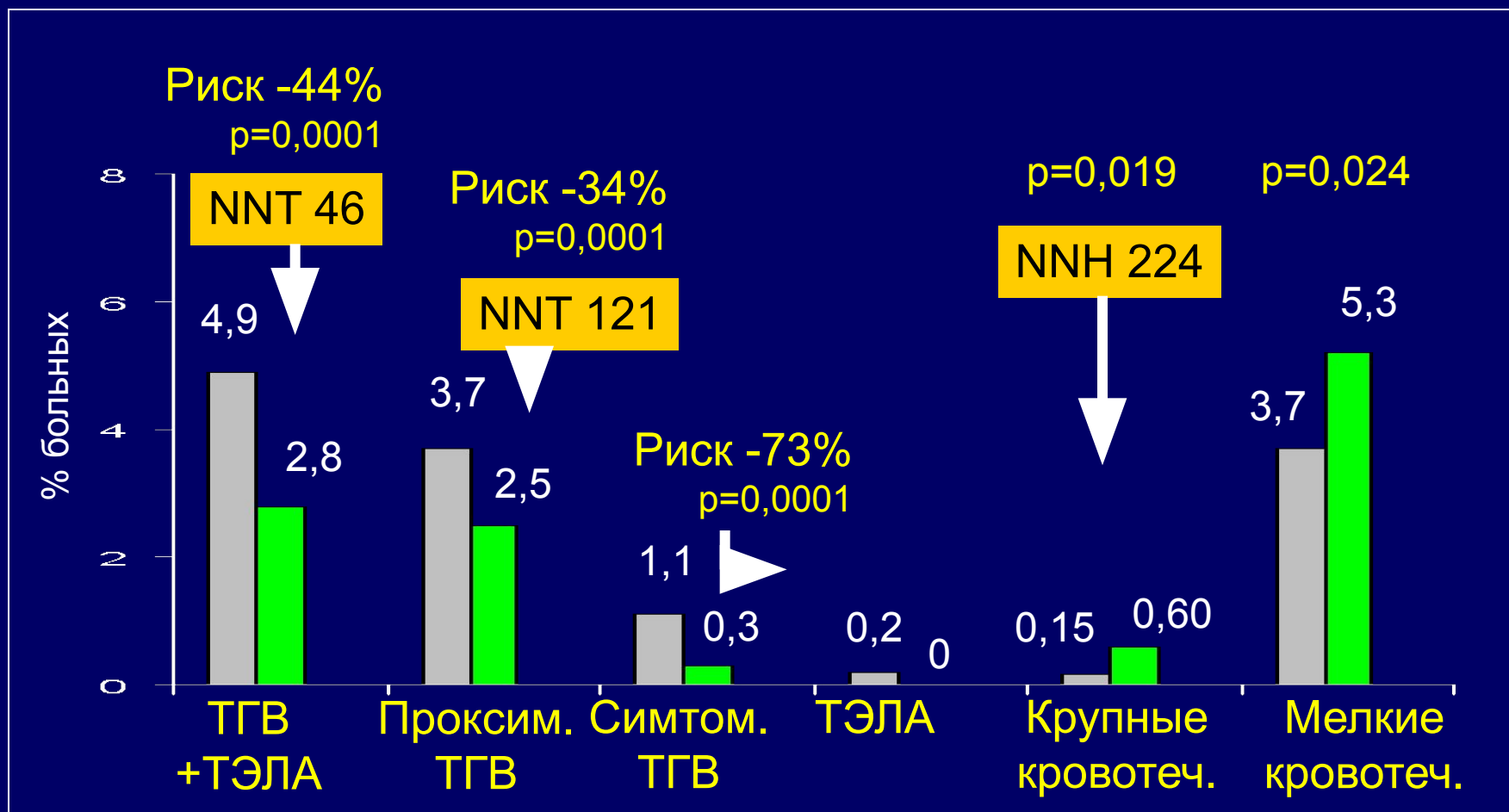
НФГ 5000 ЕД ×2 18,1% (n=669)
энокс 40 мг ×1 10,2% (n=666)

- 43%

Продленная профилактика ТГВ у терапевтических больных

Исследование EXCLAIM (n=4 040)

- эноксапарин 40 мг п/к 1 раз/сут 10±4 сут, затем плацебо
- эноксапарин 40 мг п/к 1 раз/сут 38±4 сут



Преимущества других антикоагулянтов перед нефракционированным гепарином в профилактике ВТЭ у нехирургических больных

- одна п/к инъекция в сутки вместо 2-3
- меньше кровотечений (как минимум гематом в местах инъекций)
- меньше опасность иммунной тромбоцитопении
- по-видимому, более эффективны
у больных высокого риска (эноксапарин)
- изучены при продленной профилактике (эноксапарин)

Лечение тромбоза легочной артерии

- Подход к лечению клинически выраженной и бессимптомной тромбоза легочной артерии одинаков
- Выбор способов лечения тромбоза легочной артерии зависит от риска летального исхода
- Предложены алгоритмы принятия решения о целесообразности или нежелательности антитромботического лечения тромбоза легочной артерии

Клиническая картина при подозрении на ТЭЛА

	ТЭЛА (n=219)	Нет ТЭЛА (n=546)
Одышка	80%	59%
Боль в груди (плевритическая)	52%	43%
Боль за грудиной	12%	8%
Кашель	20%	25%
Кровохарканье	11%	7%
Потеря сознания	19%	11%
ЧДД ≥ 20 в мин	70%	68%
ЧСС > 100 в мин	26%	23%
Признаки ТГВ	15%	10%
t $> 38,5^{\circ}$ C	7%	17%
Цианоз	11%	9%

Клиническая картина при подозрении на ТЭЛА

	ТЭЛА (n=219)	Нет ТЭЛА (n=546)
<u>Ro грудной клетки</u>		
• ателектазы или инфильтраты	49%	45%
• плевральный выпот	46%	33%
• инфаркты	23%	10%
• подъем диафрагмы	36%	25%
• обеднение васкуляризации	36%	6%
• ампутация артерии ворот	36%	1%
<u>Газы крови</u>		
• гипоксемия	75%	81%
<u>ЭКГ</u>		
• перегрузка ПЖ	50%	12%

Клиническая вероятность наличия ТЭЛА

Индекс Wells		Модифицированный индекс Geneva		
		Возраст >65	1	1
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	1,5	ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	3	1
Кровохарканье	1	Кровохарканье	2	1
Рак (активный или ≤6 мес назад)	1	Рак (активный или ≤1 год назад)	2	1
В постели ≥3 дней подряд или операция ≤4 недель назад	1,5	Операция под общим наркозом или перелом н/к ≤1 месяца назад	2	1
		Боль в ноге с одной стороны	3	1
Минимальный отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	3	Односторонний отек + болезненная пальпация по ходу глубоких вен	4	1
		ЧСС 75-94	3	1
ЧСС >100	1,5	ЧСС ≥95	5	1
Другой диагноз менее вероятен	3			
• низкая	0-1	• низкая	0-3	
• средняя	2-6	• средняя	4-10	
• высокая	>6	• высокая	≥11	
• ТЭЛА маловероятна	0-4	• ТЭЛА маловероятна		≤2
• ТЭЛА вероятна	>4	• ТЭЛА вероятна		>2

Значение индексов риска вероятности ТЭЛА

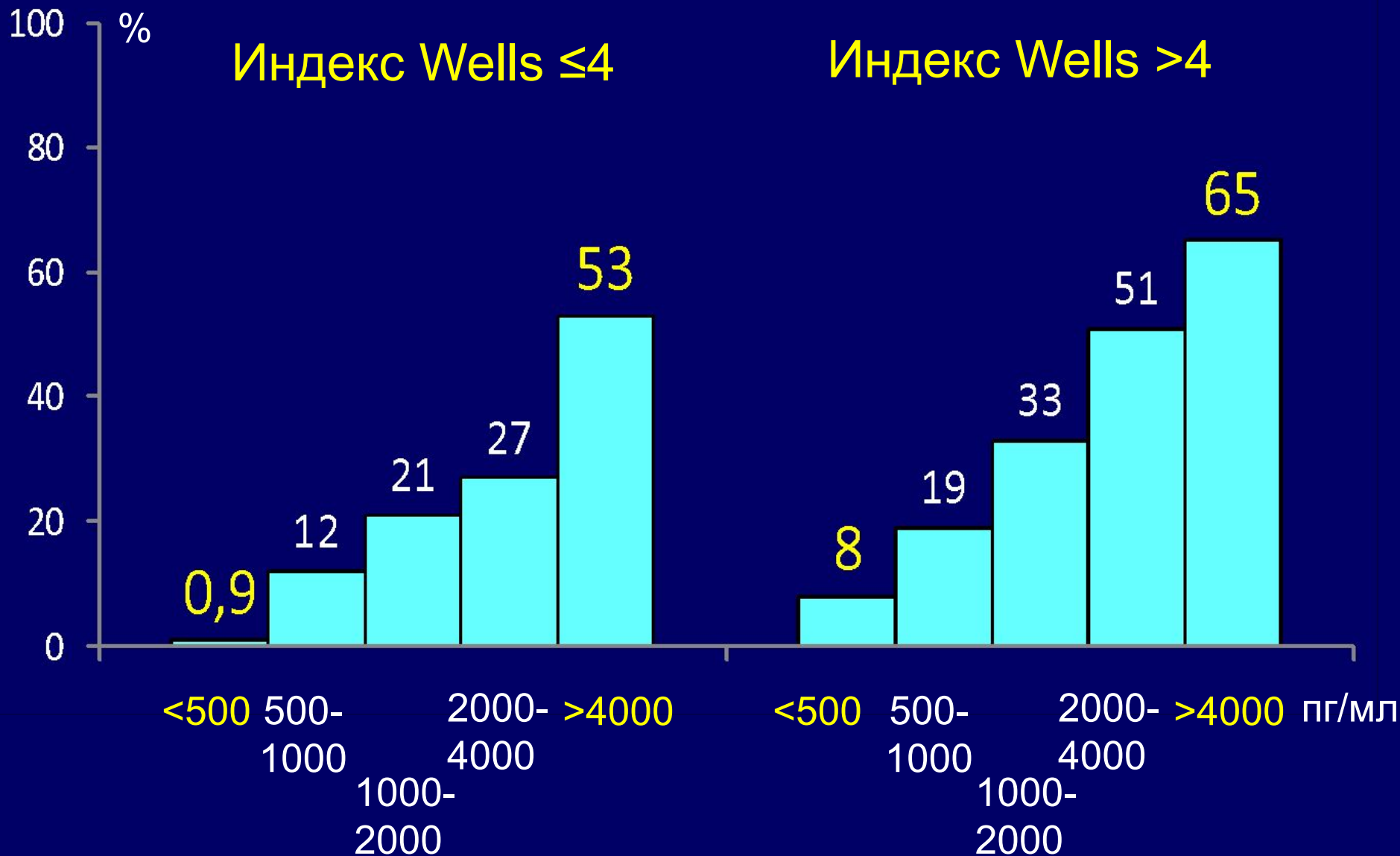
Вероятность	Величина индекса	Частота ТЭЛА
Индекс Wells		
• низкая	<2	4%
• средняя	2-6	21%
• высокая	>6	67%
• маловероятна	≤4	15%
• вероятна	>4	40%
Модифицированный индекс Geneva		
• низкая	0-3	8%
• средняя	4-10	29%
• высокая	≥11	74%
• маловероятна	≤2	11,5%
• вероятна	>2	41,6%

Диагностическое значение D-димера при ТЭЛА

Мета-анализ проведенных исследований

Метод определения	Чувствительность	Специфичность
ELISA <ul style="list-style-type: none"> • микропланшет • мембрана 	95% (84-99) 91% (73-98)	50% (29-71) 50% (29-72)
ELFA	97% (88-99)	43% (23-65)
Латекс <ul style="list-style-type: none"> • количественный • полуколичественный • качественный 	95% (88-98) 88% (66-97) 75% (25-96)	50% (36-64) 66% (43-83) 99% (92-100)
В цельной крови	87% (64-96)	69% (48-84)

Частота ТЭЛА при различном уровне D-димера



Рекомендации Европейского кардиологического общества

Исключение наличия ТЭЛА

Диагностический критерий	<u>Клиническая вероятность ТЭЛА:</u>		
	<u>низкая</u>	<u>средняя</u>	<u>высокая</u>
D-димер “–” (высоко-чувствительный)	+	+	-
D-димер “–” (умеренно-чувствительный)	+	-	-

Рекомендации Европейского кардиологического общества

Подтверждение наличия ТЭЛА

Диагностический критерий	<u>Клиническая вероятность ТЭЛА</u>		
	<u>низкая</u>	<u>средняя</u>	<u>высокая</u>
ТЭЛА на легочной ангиограмме	+	+	+
Высокая вероятность ТЭЛА при вентильационно-перфузионной сцинтиграфии	±	+	+
Проксимальный ТГВ при компрессионной ультрасонографии	+	+	+
<u>Спиральная КТ</u>			
• сегментарное или более проксимальное поражение	+	+	+
• субсегментарное поражение	±	±	±

Раннее лечение тромбоэмболии легочной артерии

Клиническое подозрение на ТЭЛА

Начать вводить антикоагулянт парентерально (если нет противопоказаний)

Диагностический поиск

ТГВ/ТЭЛА подтвердились

- продолжить парентеральный антикоагулянт как минимум 5 суток
- с первого дня начать подбор дозы антагониста витамина К (варфарина)

ТГВ/ТЭЛА отвергнуты

- лечить в соответствии с новым диагнозом

Дозы антикоагулянтов для лечения ТЭЛА (1)

Препарат

Доза

НФГ, в/в

В/в болюс 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) +
в/в инфузия 18 ЕД/кг/ч (**минимально** 1250-1300 ЕД/ч),
затем по АЧТВ:
↑ 1,5-2,5 [2,0-3,0] раза к верхней границы нормы =
0,3-0,7 ЕД/мл анти-Ха активности

Дозы антикоагулянтов для лечения ТЭЛА (1)

Препарат	Доза
НФГ, в/в	<p>В/в болюс 80 ЕД/кг (или 5000 ЕД) + в/в инфузия 18 ЕД/кг/ч (минимально 1250-1300 ЕД/ч), затем по АЧТВ: ↑ 1,5-2,5 [2,0-3,0] раза к верхней границы нормы = 0,3-0,7 ЕД/мл анти-Ха активности</p>
НФГ, п/к	<ul style="list-style-type: none">• 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)• В/в болюс 333 ЕД/кг, затем 250 ЕД/кг 2 р/сутки без контроля АЧТВ*

Дозы антикоагулянтов для лечения ТЭЛА (2)

Препарат	Доза
Далтепарин (Фрагмин)	<ul style="list-style-type: none">• 100 МЕ/кг 2 р/сутки• 200 МЕ/кг 1 р/сутки
Надропарин (Фраксипарин)	<ul style="list-style-type: none">• п/к 86 МЕ/кг 2 р/сутки• п/к 171 МЕ/кг 1 р/сутки
Эноксапарин (Клексан)	<ul style="list-style-type: none">• п/к 1 мг/кг 2 р/сутки• п/к 1,5 мг/кг 1 р/сутки
Фондапаринукс (Арикстра)	<ul style="list-style-type: none">• 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

Маркеры риска ранней смерти при ТЭЛА (в стационаре или за 30 суток)

Клинические

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



Ожидаемая смертность более 15%

Лечение ТЭЛА со стойкой гипотонией или шоком



- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• В качестве антикоагулянта использовать НФГ [IA]• Следует использовать тромболитическую терапию [IA] | <ul style="list-style-type: none">• Предполагается в/в инфузия НФГ [1C]• Рекомендуется тромболитическая терапия [1B] |
|--|---|

Лечение ТЭЛА со стойкой гипотонией или шоком



- Если тромболитическая терапия абсолютно противопоказана или безуспешна:
 - хирургическая эмболэктомия **[I C]**
 - катетерная эмболэктомия или фрагментация проксимального тромба в легочной артерии **[IIb B]**
- У отдельных особенно тяжелых больных, когда тромболитическая терапия невозможна из-за высокого риска кровотечений или критическое состояние не оставляет времени для проявления ее эффекта, предполагаются **[2 C]**:
 - инвазивные катетерные методики
 - хирургическая эмболэктомия

ТЭЛА: алгоритм принятия решения о лечении Рекомендации Европейского кардиологического общества

Подозрение на ТЭЛА + стойкая гипотония или шок

Возможна ли немедленная спиральная КТ?

да

Спиральная КТ

нет ТЭЛА

искать другие причины

ТЭЛА

Рассмотреть тромболизис или эмболэктомию

ТЭЛА: алгоритм принятия решения о лечении

Рекомендации Европейского кардиологического общества

Подозрение на ТЭЛА + стойкая гипотония или шок

Возможна ли немедленная спиральная КТ?

нет

да

Эхокардиография
(перегрузка ПЖ)

нет

есть

Спиральная КТ
доступна
и больной
стабилизирован

Спиральная КТ

нет ТЭЛА

искать
другие
причины

Другие
исследования
не доступны
или больной
не стабилен

искать другие причины

ТЭЛА

Рассмотреть тромболизис или эмболэктомию

Системная тромболитическая терапия при ТЭЛА

Препарат	Доза	НФГ*
Стрептокиназа	<ul style="list-style-type: none">• в/в 250 000 ЕД за 30 минут, затем инфузия 100 000 ЕД в час 12-24 часа• в/в 1 500 000 ЕД за 2 ч	-
Урокиназа	<ul style="list-style-type: none">• в/в 4400 ЕД/кг за 10 минут, затем инфузия 4400 ЕД/кг в час 12-24 часа• в/в 3 000 000 ЕД за 2 ч	-
Алтеплаза	<ul style="list-style-type: none">• в/в болюс 10 мг, затем инфузия 90 мг за 2 часа• в/в 0,6 мг/кг (максимально 50 мг) за 15 мин	- (США) или +

- 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

Тромболитическая терапия при ТЭЛА

Прекратить инфузию НФГ

или

Не прекращать НФГ

Не задерживать тромболизис
до получения АЧТВ

Изменять дозу
с учетом АЧТВ

После окончания тромболизиса определить АЧТВ

$\geq 2,5$ раз от верхней
границы нормы

$< 2,5$ раз от верхней
границы нормы

Определить АЧТВ через 4 часа

Возобновить НФГ без болюса
с той же скоростью,
что до тромболизиса

ТЭЛА: алгоритм принятия решения о лечении Рекомендации Европейского кардиологического общества

Подозрение на ТЭЛА + нет стойкой гипотонии и шока

Клиническая оценка вероятности ТЭЛА

Низкая/средняя или ТЭЛА маловероятна

D-димер (лучше высокочувствительный)

негативный

не лечить

ТЭЛА: алгоритм принятия решения о лечении

Рекомендации Европейского кардиологического общества

Подозрение на ТЭЛА + нет стойкой гипотонии и шока

Клиническая оценка вероятности ТЭЛА

Низкая/средняя или ТЭЛА маловероятна

D-димер (лучше высокочувствительный)

негативный

позитивный

не лечить

Спиральная КТ

ТЭЛА

нет ТЭЛА

лечить

многодетекторная

не лечить

ТЭЛА: алгоритм принятия решения о лечении

Рекомендации Европейского кардиологического общества

Подозрение на ТЭЛА + нет стойкой гипотонии и шока

Клиническая оценка вероятности ТЭЛА

Низкая/средняя или ТЭЛА маловероятна

D-димер (лучше высокочувствительный)

негативный

позитивный

не лечить

Спиральная КТ

ТЭЛА

лечить

нет ТЭЛА

многодетекторная

одндетекторная

не лечить

проксимальная компрессионная
ультрасонография

негативна

не лечить

ТЭЛА: алгоритм принятия решения о лечении Рекомендации Европейского кардиологического общества

Подозрение на ТЭЛА + нет стойкой гипотонии и шока

Клиническая оценка вероятности ТЭЛА



Лечение ТЭЛА у больных без стойкой гипотонии или шока



- Для начального лечения рекомендуются НМГ или фондапаринукс **[1A]**.

- У больных с высоким риском кровотечения или нарушенной функцией почек рекомендуется в/в инфузия НФГ **[1C]**.

с

- Для начального лечения рекомендуются НМГ **[1A]**.

- У больных с тяжелой почечной недостаточностью предполагается НФГ **[2C]**.

Маркеры риска ранней смерти при ТЭЛА (в стационаре или за 30 суток)

Признаки
дисфункции
правого
желудочка

- При ультразвуковом исследовании сердца
 - расширение ПЖ
 - гипокинез свободной стенки ПЖ
 - признаки перегрузки ПЖ давлением
- При спиральной КТ
 - расширение ПЖ
- При оценке уровня биомаркеров в крови
 - повышенный BNP или NT-proBNP
- При катетеризации сердца
 - высокое давление в ПЖ

Повреждение
миокарда

- Повышенный сердечный тропонин T или I

Тромболитическая терапия при ТЭЛА

Исследование ORBITHO (n≈1000, 2007-2010)

+ Подтвержденная ТЭЛА ≤15 суток (ангиография, спиральная КТ или в/п сканирование)
+ Дисфункция ПЖ (ЭХО, КТ)
+ Позитивный тропонин Т или I

- Необходимость реанимации
- САД <90 длительностью ≥15 мин
- Быстрое снижение САД

двойное слепое

Тенектеплаза +
НФГ в/в как минимум 48 ч,
затем возможен НМГ

Плацебо тенектеплазы +
НФГ в/в

Исходы за 7 и 30 суток

Первичная конечная точка: реанимация + выраженное снижение АД

Подходы к лечению ТЭЛА

- Стойкая гипотония или шок

**Тромболизис,
эмболэктомия**

+

Антикоагулянты

- Нет стойкой гипотонии/шока
- Признаки перегрузки правого желудочка

Антикоагулянты

**Целесообразность
тромболизиса
не ясна**

- Нет стойкой гипотонии/шока
- Нет признаков перегрузки правого желудочка

Антикоагулянты

Кава-фильтр в лечении ТЭЛА



- Рутинное использование не рекомендуется [III B].
 - Может использоваться, когда антикоагулянты абсолютно противопоказаны, а риск рецидива ТЭЛА высокий [IIb B].
 - Нет данных, поддерживающих рутинное применение при свободно флоттирующем проксимальном тромбозе.
 - Планируемый тромболизис – не показание к профилактической установке.
- Рутинное применение в дополнение к антикоагулянтам не рекомендуется [1A].
 - Рекомендуется, когда антикоагулянтная терапия невозможна из-за высокого риска кровотечений [1C].

Симптоматическое лечение ТЭЛА

Рекомендации Европейского кардиологического общества

	Класс
Корригировать гипотонию с помощью вазопрессорных препаратов для предотвращения недостаточности ПЖ и смерти	I C
Применение добутамина и допамина у больных с низким сердечным выбросом и нормальным АД	IIa B
Агрессивное введение жидкости не рекомендуется	III B
Кислород при гипоксемии	I C

Современные подходы к лечению ТГВ и ТЭЛА

Лечение
острого эпизода

Антагонисты витамина К (варфарин)

НФГ (лечебная доза)
НМГ (лечебная доза)
Фондапаринукс

Поддержание МНО от 2 до 3

Как минимум
5 суток

3 месяца

Тактика быстрого достижения и длительного поддержания оптимального уровня антикоагуляции

Раннее лечение

НФГ (лечебная доза)
НМГ (лечебная доза)
Фондапаринукс

Длительное (хроническое) лечение

Поддержание МНО от 2 до 3

Отмена парентерального антикоагулянта

- как минимум через 5 суток **И**
- не ранее, чем в 2-х последовательных анализах с интервалом примерно 24 ч (два последовательных дня)
МНО будет составлять как минимум 2

Подбор дозы антагонистов витамина К (варфарина) с первого дня лечения

Длительное лечение ТГВ/ТЭЛА

Альтернатива антагонистам витамина К

Антагонисты витамина К

- противопоказаны (беременность)
- нельзя использовать (нет контроля МНО)

НФГ п/к

НМГ п/к

- **Лечебная доза**
- **75% лечебной дозы**
- **Доза, несколько большая профилактической (промежуточная)**
- Обычная профилактическая доза ?