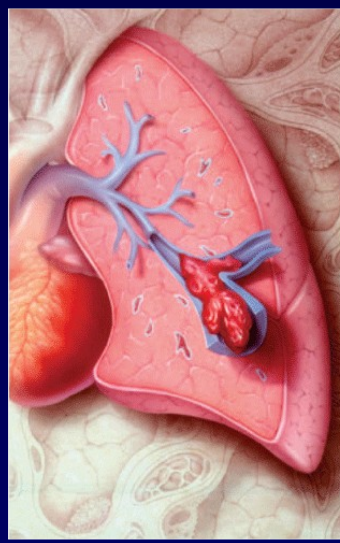


Тромбоемболія легеневої артерії: Фактори Ризику, Діагностика та Лікування

2008



Сильні фактори ризику (ВШ>10)

- Переломи (стегна, ноги)
- Репозиція уламків стегнової кістки, коліна
- Велике хірургічне втручання
- Велика травма
- Пошкодження хребта

Середньої значущості фактори ризику (ВШ 2-9)

- Арторскопія колінного суглоба
- Хіміотерапія
- Хронічна серцева та дихальна недостатність
- Злоякісні пухлини
- Терапія оральними контрацептивами
- Параліч після інсульту
- Вагітність (післяпологовий період)
- Попередня венозна тромбоемболія
Тромбофілія

Слабкі фактори ризику (ВШ<2)

- Ліжковий режим > 3 днів
- Знерухомлення у сидячому положенні (тривалий переліт, поїздка авто)
- Старший вік
- Лапароскопічні операції
- Ожиріння
- Вагітність (допологовий період)
- Варикозне розширення вен

1. Фактори ризику тромбоемболії

Таблиця 1. Ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Спадкові фактори

Недостатність антитромбіну
Недостатність протеїну С і S
Фактор V Лейдена
Мутація гену протромбіну

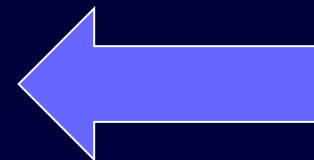


Набуті (незмінні)

Вік
Онкологія
Антитіла до антифосфоліпідів
ВТЕ в анамнезі

Набуті (змінні)

Хірургічні втручання чи значна травма
Вагітність
Оральні контрацептиви/замісна гормональна терапія
Тривале знерухомлення: ліжковий режим
параліч
подорож



Генетичні фактори ризику: ФV Лейдена та мутація гену протромбіну

Заміна аргініну на глутамін в положенні 506 (Arg506 --> Gln)_

- Фактор V Лейдена — найрозповсюдженіша спадкова коагулопатія в США та зустрічається у 5% європеоїдної популяції
- Фактор V Лейдена підвищує ризик венозного тромбозу **3-8 раз**

Протромбін G→A 20210 мутація_

- Мутація протромбіну 20210 — це друге найбільш часте спадкове порушення.
- 2% всього населення є гетерозиготами за цією ознакою.

Мутація гену протромбіну та фактор V Лейдена
⇒ Гіперкоагуляція!

Таблиця 1. Ризик венозної тромбоемболії (ВТЕ)

Спадкові фактори

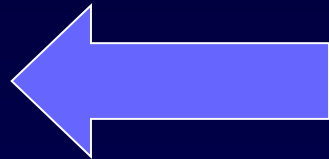
Недостатність антитромбіну
Недостатність протеїну C і S
Фактор V Лейдена
Мутація гену протромбіну

Набуті (незмінні)

Вік
Онкологія
Антитіла до антифосфоліпідів
ВТЕ в анамнезі

Набуті (змінні)

Хірургічні втручання чи значна травма
Вагітність
Оральні контрацептиви/замісна гормональна терапія
Тривале знерухомлення: ліжковий режим
параліч
подорож



Таблиця 1. Ризик венозної тромбоемболії (VTE)

Спадкові фактори

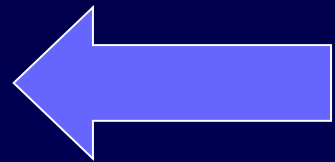
Недостатність антитромбіну
Недостатність протеїну C і S
Фактор V Лейдена
Мутація гену протромбіну

Набуті (незмінні)

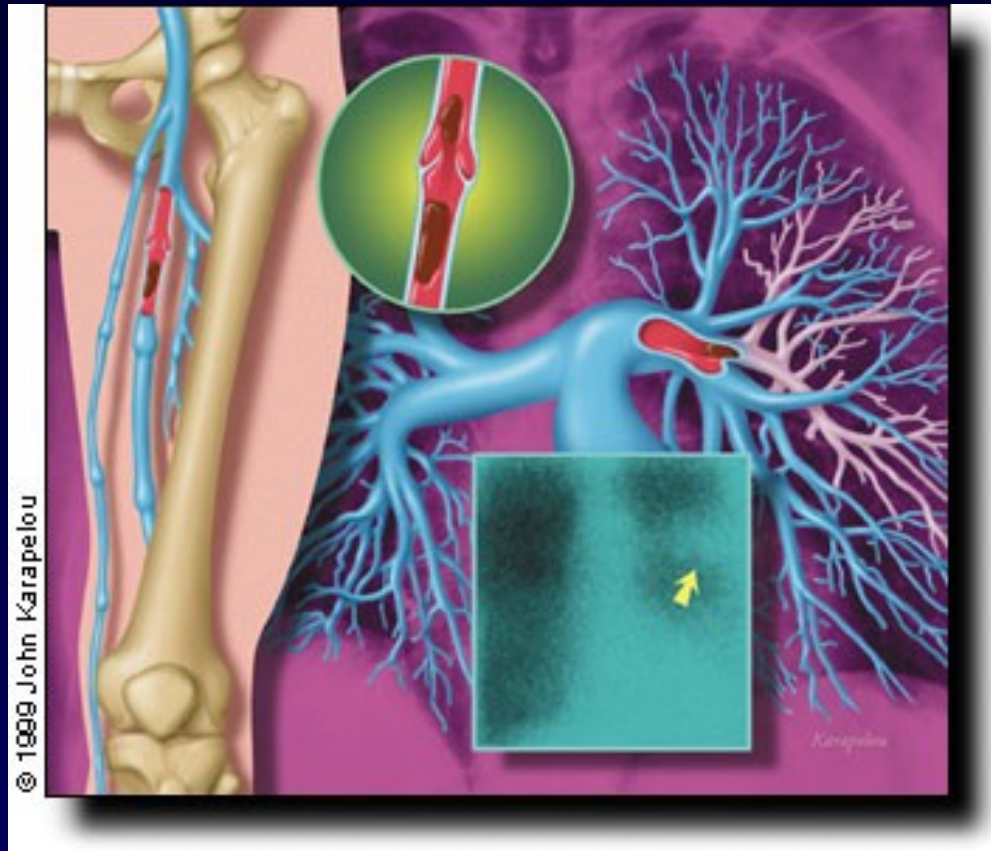
Вік
Онкологія
Антитіла до антифосфоліпідів
VTE в анамнезі

Набуті (змінні)

Хірургічні втручання чи значна травма
Вагітність
Оральні контрацептиви/замісна гормональна терапія
Тривале знерухомлення: ліжковий режим
параліч
подорож



2. Діагностика тромбоемболії



Діагностика емболії легеневої артерії (ТЕЛА)

Клінічні ознаки / Попередня діагностика

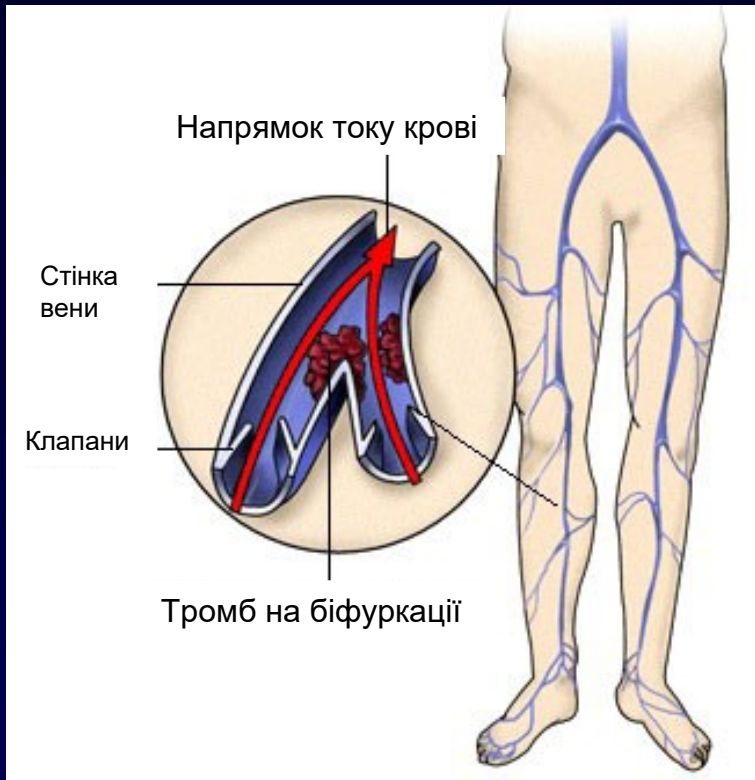


Аналіз крові (аналіз на D-димер)



Променева діагностика

Клінічні ознаки і симптоми тромбозу глибоких вен



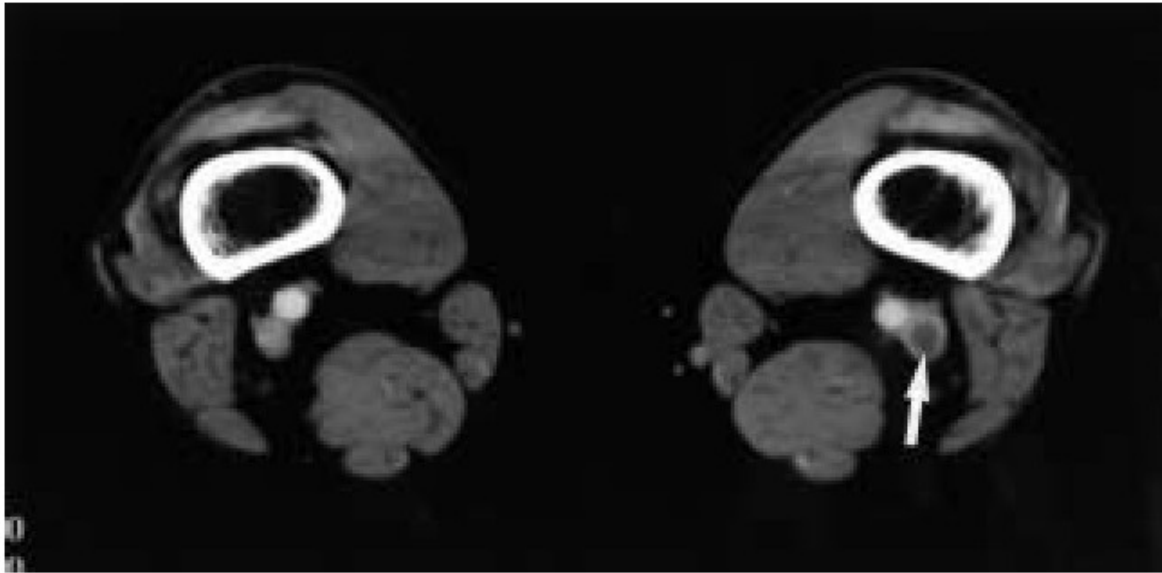
Тромбоз глибоких вен

- Набряк ноги
- Біль або болючість в нозі
- Відчуття підвищення температури в ділянці набряку або ушкодження ноги
- Почервоніння або зміна кольору шкіри.

Діагностика тромбозу глибоких вен (ДТВ)



КТ Венографія



Мал. 47-річний чоловік з доведеною емболією ЛА після подорожі літаком.

а: Контрастна удосконалена багатосекційна спіральна КТ венографія показує тромб в лівій підколінній вені.

б: Парасагітальний багатосаровий КТ знімок показує 5-сантиметровий тромб в лівій підколінній вені

a

b

Симптоми і ознаки ТЕЛА

Симптоми	Поширенність
Задишка	80%
Біль в грудній клітці (плевральний)	52%
Біль в грудній клітці (субстернальний)	12%
Кашель	20%
Синкопе	19%
Кровохаркання	11%
Ознаки	Поширенність
Тахіпное (≥ 20 /хв)	70%
Тахікардія (> 100 /хв)	26%
Ознаки тромбозу глибоких вен	15%
Ціаноз	11%
Підвищення температури ($> 38,5^{\circ}\text{C}$)	7%

Клінічні ознаки і симптоми ТЕЛА

“Біль в грудях”

-“Біль в грудях” дуже розповсюджена ознака....

-Багато інших можливих діагнозів: гострий коронарний синдром, розшаровуюча аневризма, пневмоторакс, міалгії тощо.

-Багатьом пацієнтам, у яких підозрювали ТЕЛА, встановлюють інший діагноз!

Попередня вірогідність: оцінювання

Оцінювання за 14-бальною шкалою	Бали
Емболія ЛА або тромбоз глибоких вен в анамнезі	+1.5
Частота серцевих скорочень >100 ударів за хв.	+1.5
Нещодавнє хірургічне втручання або імобілізація	+1.5
Клінічні ознаки тромбозу глибоких вен	+3
Альтернативний діагноз менш вірогідний, ніж емболія легеневої артерії	+3
Кровохаркання	+1
Онкологія	+1
Клінічна вірогідність	
Низька	0–1
Середня	2–6
Висока	≥ 7

Wells PS. Thromb Haemost 2000;83:416–20.

Женевська шкала

Таблиця №1. Предиктори емболії легеневої артерії

Женевська шкала	Бали
Емболія ЛА або тромбоз глибоких вен в анамнезі	+2
Частота серцевих скорочень >100 ударів за хв.	+1
Нещодавнє хірургічне втручання	+3
Вік (роки)	+1
60-79	+2
≥80	
P_aCO_2	
<4,8 kPa (36 мм рт. ст.)	+2
4,8-5,19 kPa (36-38,9 мм рт. ст.)	+1
P_aO_2	
<6,5 kPa (48,7 мм рт. ст.)	+4
6,5-7,99 kPa (48,7-59,9 мм рт. ст.)	+3
8-9,49 kPa (60-71.2 мм рт. ст.)	+2
9,5-10,99 kPa (71,3-82,4 мм рт. ст.)	+1
Ателектаз	+1
Підйом однієї з половин діафрагми	+1
клінічна вірогідність	
Низька	0-4
Середня	5-8
Висока	≥9

Предиктори емболії легеневої артерії у відділенні невідкладної допомоги: Переглянута Женевська шкала

Grégoire Le Gal, MD; Marc Righini, MD; Pierre-Marie Roy, MD; Olivier Sanchez, MD; Drahomir Aujesky, MD, MSc; Henri Bounameaux, MD; and Arnaud Perrier, MD

Ann Intern Med. 2006;144:165-171.

Таблиця 2. Переглянута Женевська шкала

Варіабельність	Коефіцієнт регресії	Бали
----------------	---------------------	------

Фактори ризику

Вік > 65 р	0,39	1
ТГВ та ТЕЛА в анамнезі	1,05	3
Хірургічні втручання (під загальною анестезією) або переломи (нижніх кінцівок)	0,78	2

Онкологічне захворювання (солідна пухлина або гематологічна, в процесі росту або на початку лікування < 1 р)	0,45	2
--	------	---

Симптоми

Однобічний біль в нижніх кінцівках	0,97	3
Кровохаркання	0,74	2

Клінічні симптоми

ЧСС

75-94 ударів/хв	1,20	3
≥95 ударів/хв	0,67	5
Біль в нижніх кінцівках при пальпації глибоких вен та однобічний набряк	1,34	4

Клінічна вірогідність

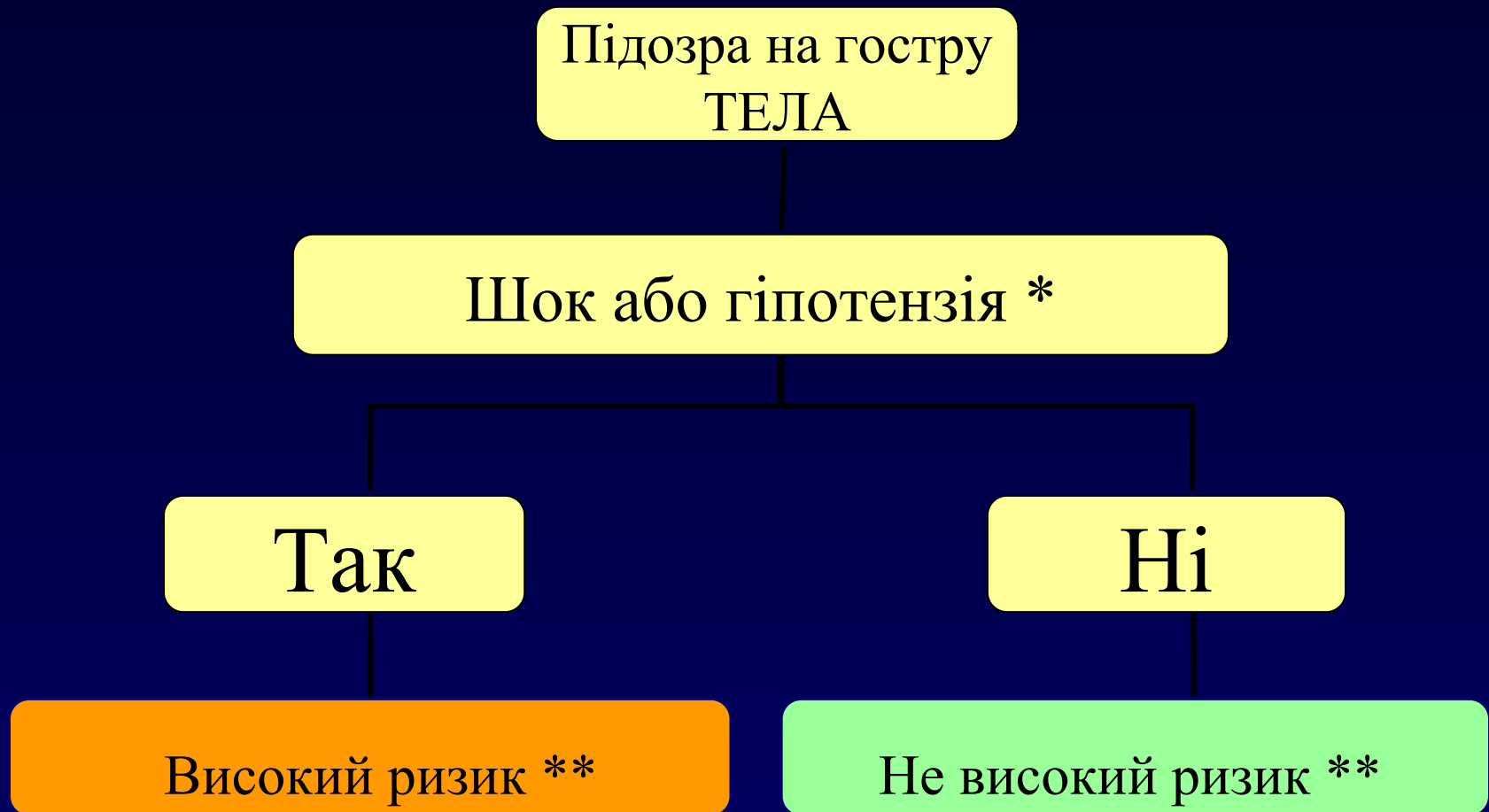
Низька	0-3
Середня	4-10
Висока	≥11

* ТГВ = тромбоз глибоких вен; ЕЛА = емболія легеневої артерії

Уельська шкала

Варіабельність	Бали
Фактори ризику ТГВ та ТЕЛА в анамнезі Нещодавнє хірургічне втручання або імобілізація Рак	+1,5 +1,5 +1
Симптоми Кровохаркання	+1
Клінічні ознаки ЧСС >100 ударів/хв Клінічні ознаки тромбозу глибоких вен	+1,5 +3
Клінічне рішення Альтернативний діагноз менш вірогідний, ніж ТЕЛА	+3
Клінічна вірогідність (3 рівня) Низька Середня Висока	Сума 0-1 2-6 ≥ 7
Клінічна вірогідність (2 рівня) ТЕЛА невірогідна ТЕЛА вірогідна	Сума 0-4 ≥ 4

Первинна стратифікація ризику



Принципові маркери стратифікації ризику

- Клінічні маркери
- Маркери ПШ дисфункції
- Маркери міокардіального пошкодження
- Шок
- Гіпотензія
- Дилатація ПШ, гіпокінез чи тиск наповнення(Ехо-КГ)
- Дилатація ПШ(КТ спіральна)
- ↑pro-BNP, тиск ПШ
- Тропонін Т чи І ПОЗИТИВНИЙ

Оцінка діагностичних критеріїв відповідно до клінічної вірогідності

Діагностичні критерії	Клінічна вірогідність ТЕЛА		
	Низька	Середня	Висока
Виключення ТЕЛА			
Нормальна ангіографія	+	+	+
D-димер			
негативний результат	+	+	-
позитивний результат	+	-	-
Сцинтиграфія легень			
нормальні легені	+	+	+
недіагностичний результат	+	-	-
недіагностичний результат і від'ємний результат компресійної УЗД вен	+	+	±
КТ ангіографія грудної клітки			
нормальний результат і від'ємний результат компресійної УЗД вен	+	+	±
нормальний результат мультidetектрної КТ	+	+	±

Оцінка діагностичних критеріїв відповідно до клінічної вірогідності

Діагностичні критерії	Клінічна вірогідність ТЕЛА		
	Низька	Середня	Висока
Підтвердження ТЕЛА			
ТЕЛА на легеневій ангіограмі	+	+	+
Висока вірогідність ТЕЛА на сцинтиграфії	±	+	+
На компресійній УЗД вен тромбоз глибоких вен	+	+	+
КТ ангіографія грудної клітки			
сегментарна ТЕЛА	±	+	+
субсегментарна ТЕЛА	±	±	±

Додіагностична вірогідність

Низька

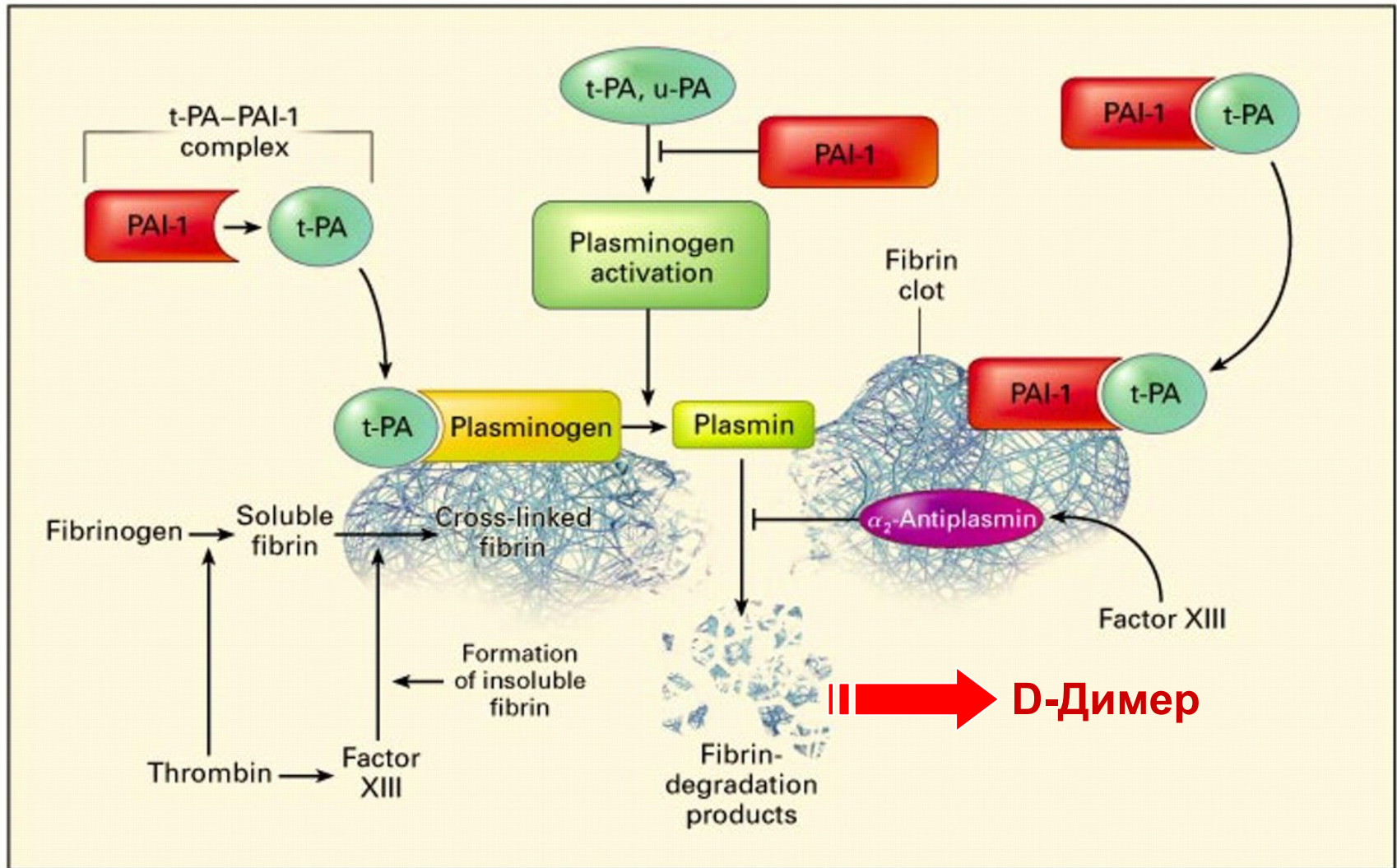
середня

висока

а тепер ?

D-Димер тест

D-Димер (Продукти деградації фібрину)



Фактори, що впливають на рівень D-Димеру:

Запалення
Нікотин
Рак
Хірургічні втручання
і т. ін.

D-Димер ↑ ⇒ не специфічний для ТЕЛА !!

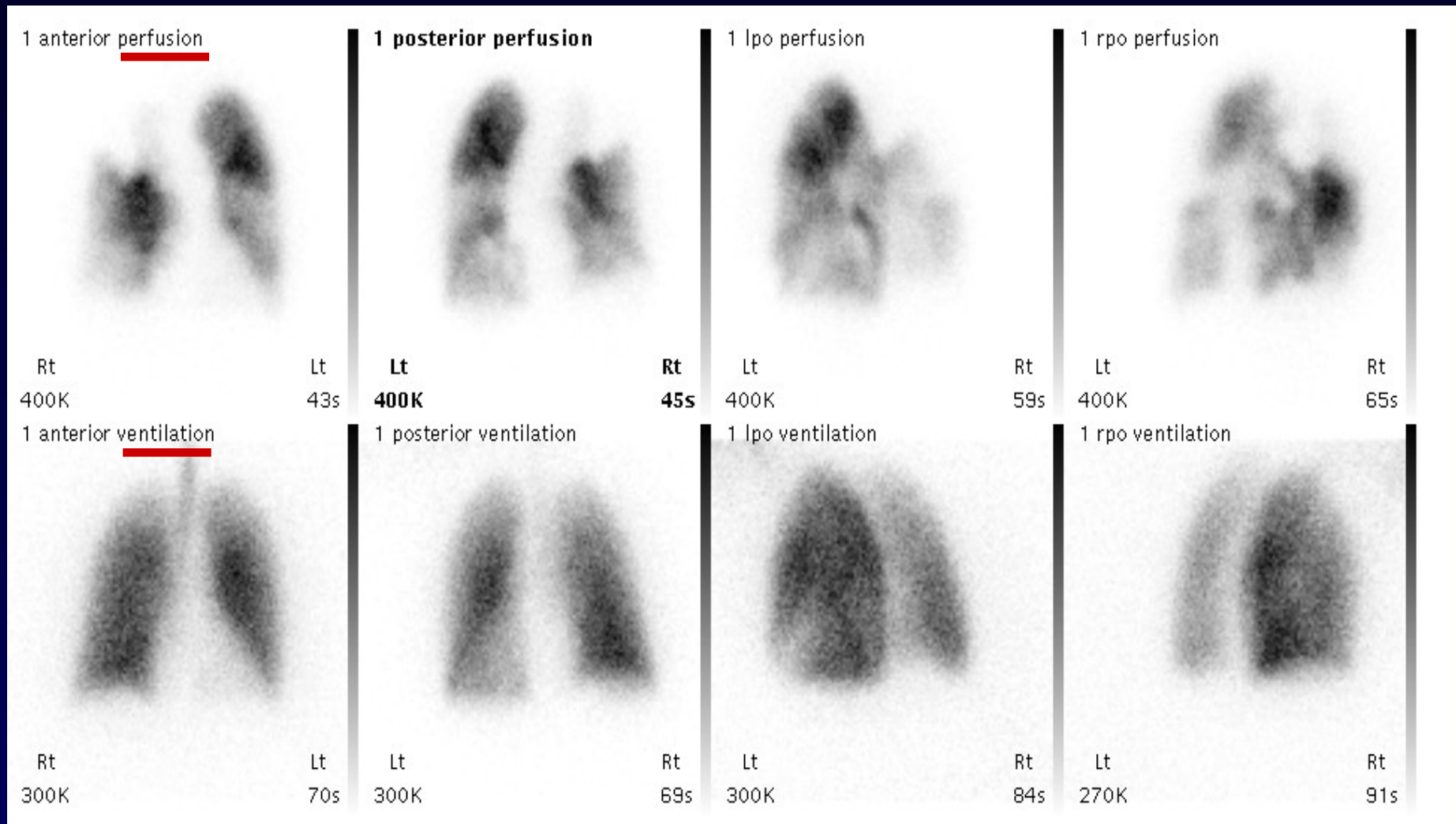
Значення D-Димер тесту:

- Якщо негативний $\Rightarrow$ немає необхідності в подальшій діагностиці
- Скринінговий тест для пацієнтів з гострими клінічними симптомами (близ. 3-5 днів !!)
- Дуже чутливий при гострому тромбозі/фібринолізі
- Не специфічний для ТЕЛА та ТГВ
- Дуже високе прогностичне значення
- Відмінний скринінговий тест для амбулаторних пацієнтів

Рентгенографія грудної клітки з метою
виключення ТЕЛА:
Не специфічна, не чутлива!

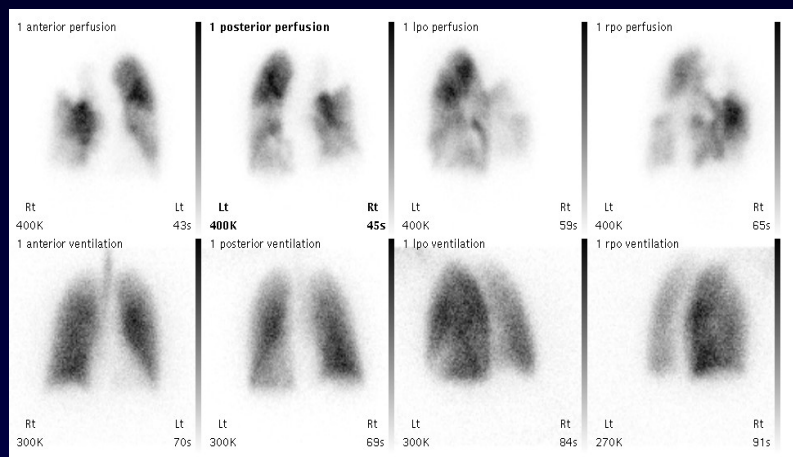


Радіонуклідна діагностика (сцинтиграфія легень)



Значна проблема: близько 75% всіх досліджень не є вирішальними!!!

Радіонуклідна діагностика: деякі найбільші проблеми...



- Високий відсоток сумнівних результатів
- Більшість пацієнтів потребує подальших обстежень
- Рішення про початок терапії або утримання від неї дуже важке
- Хибно позитивний? (пневмонія, рідина та ін.), особливо в пацієнтів похилого віку з великою кількістю захворювань із залученням легень.

Іноді дійсно ефективно для:

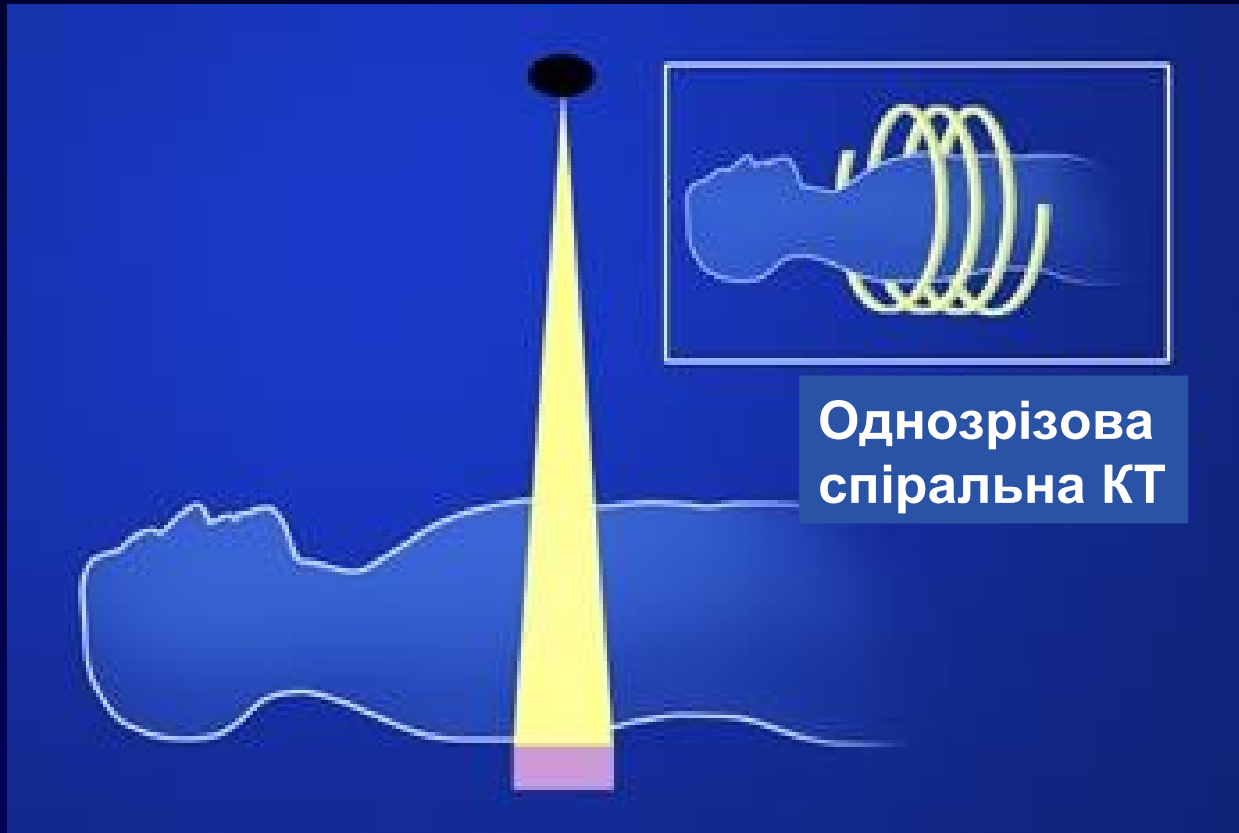
- Здорових, молодих суб'єктів без конкуруючих серцево-легеневих захворювань
- Суб'єктів з порушеною функцією нирок....

Інвазивна ангіографія легеневої артерії

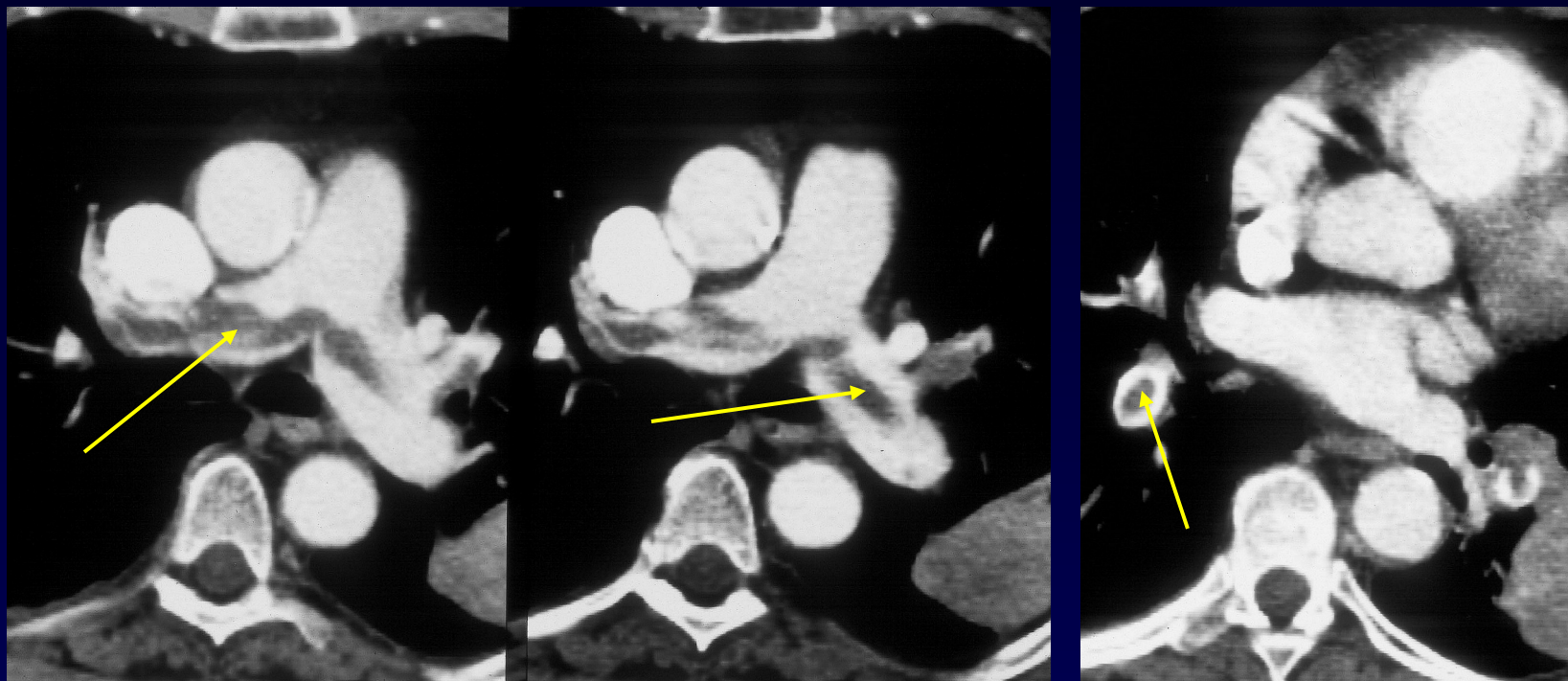


- Обмежена придатність - 24г/д
- вартість
- інвазивність
- обмежена точність при субсегментарній емболії
- технічне забезпечення
- нечасте застосування
- не всі радіологи використовують цей метод !

Спіральна комп'ютерна томографія (спіральна КТ)



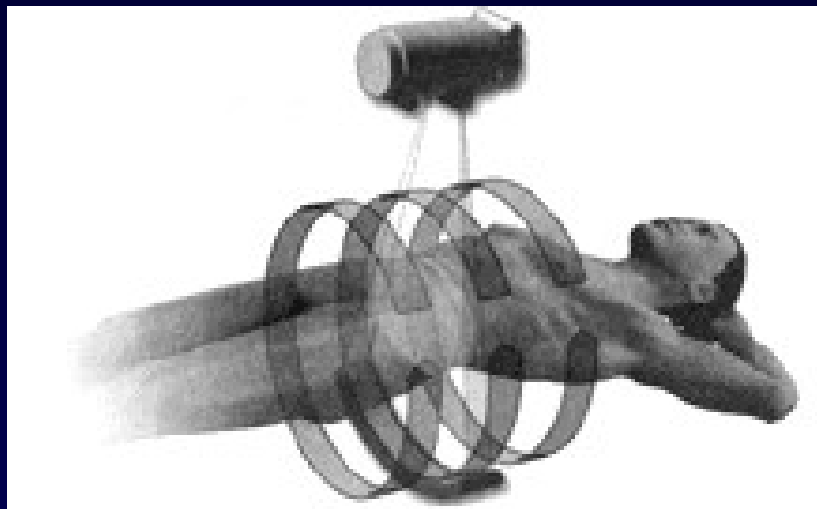
Досягнення спіральної комп'ютерної томографії



- Легко доступний метод діагностики
- Пряма візуалізація тромба
- Візуалізація медіастенальних та паренхіматозних структур
- Більшість пацієнтів з підозрюваною ТЕЛА отримують інший діагноз (розшаровуюча аневризма, пневмонія, пневмоторакс, рак та ін.)

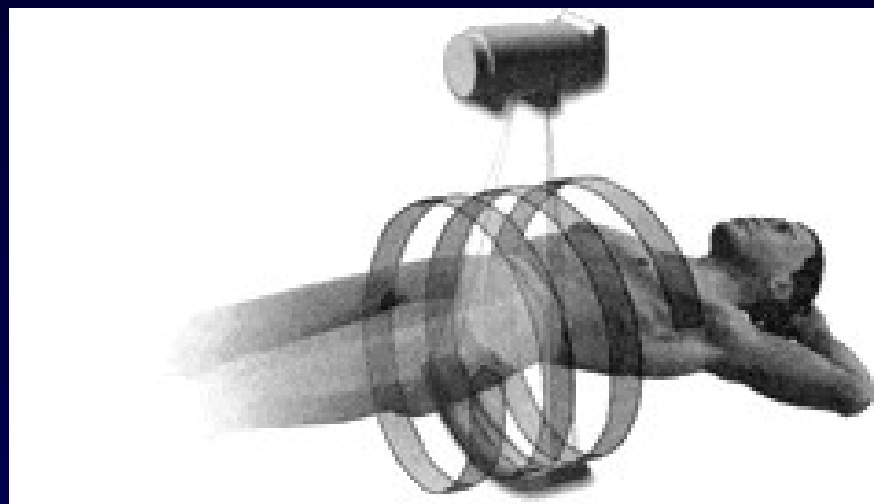
Техніка

Звичайна КТ



Надає розірвані дані

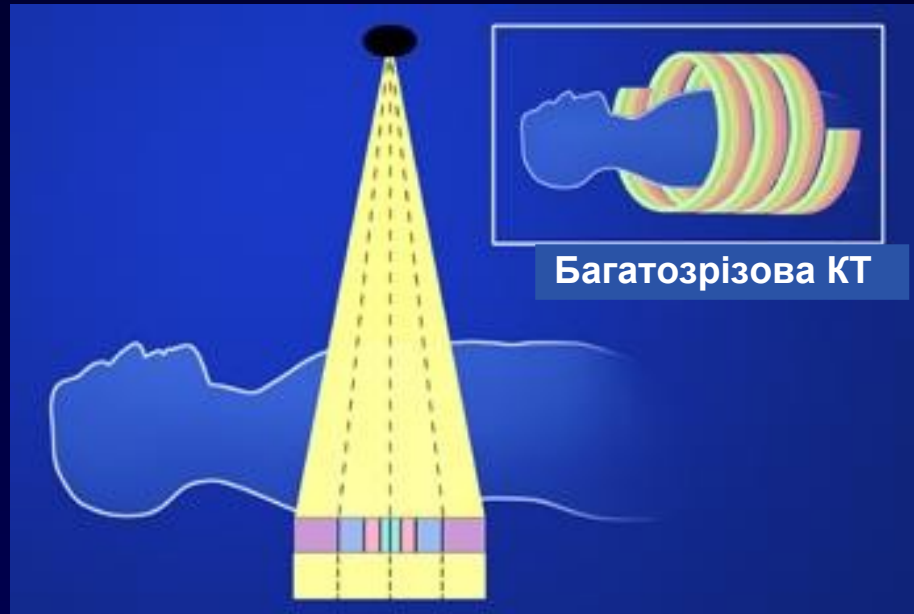
Однозрізова Спіральна КТ



Безперервний об'єм даних

Багатоканальна КТ

„Рекомендовані стандарти“



- Найважливіше досягнення з часу впровадження в клінічну практику спіральної КТ
- Багатоканальна КТ більш результативна за інвазивну ангіографію при субсегментарній ТЕЛА.

Спіральна комп'ютерна томографія

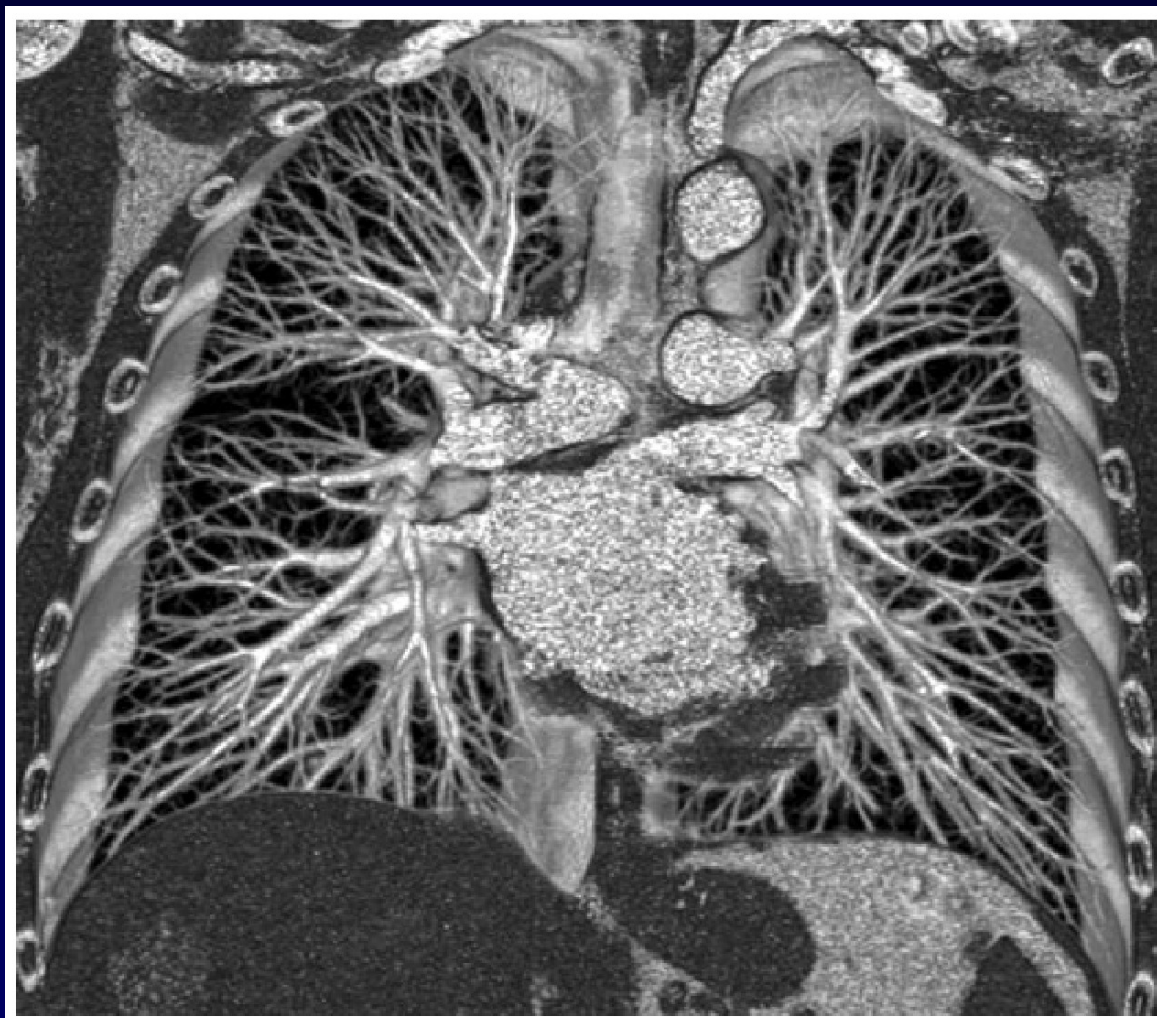
Спіральна КТ:

Чи дійсно настільки надійний інструментальний метод
для виключення клінічно наявної ТЕЛА,
що антикоагулянти можуть
бути безпечно відмінені, якщо КТ знімки нормальні ?



ТАК !

Візуалізаційний метод першої лінії в 2007: Багатозрізова КТ



Цінність багатоканальної КТ та D-Димер тесту у пацієнтів без клінічних ознак тромбозу глибоких вен, без проведення УЗД нижніх кінцівок



Пацієнтів, які мали ТГВ всупереч від'ємним результатам КТ: **<1%**

Тримісячний ризик тромбоемболії у суб'єктів з від'ємними результатами КТ: **1.5%**

⇒ КТ + D-Димер як „єдиний“ тест !

Perrrier A et al. N Engl J Med 352,1760-68,2005.

Тромболізис: так / ні

Спіральна КТ

Периферична ТЕЛА

Центральна ТЕЛА

Ехокардіографія

Без дисфункції ПШ

Дисфункція ПШ

Стандартна терапія: гепарин / НМГ

-Системний тромболізис
-Хірургічна тромбектомія

Стандартні схеми ТЛТ при ТЕЛА

Стрептокіназа	250 тис МО як початкова доза протягом 30 хв, продовжити 100 тис МО/год протягом 12-24 год
	Прискорений режим: 1,5 млн МО протягом 2 годин
Урокіназа	4400 МО/кг як початкова доза протягом 10 хв, продовжити 4400 МО/кг/год протягом 12-24 год
Рекомбінантний tAP	Прискорений режим : 3 млн МО протягом 2 год
	100 мг протягом 2 годин або 0,6мг/кг протягом 15 хв (максимальна доза 50 мг)

Протипоказання до проведення ТЛТ

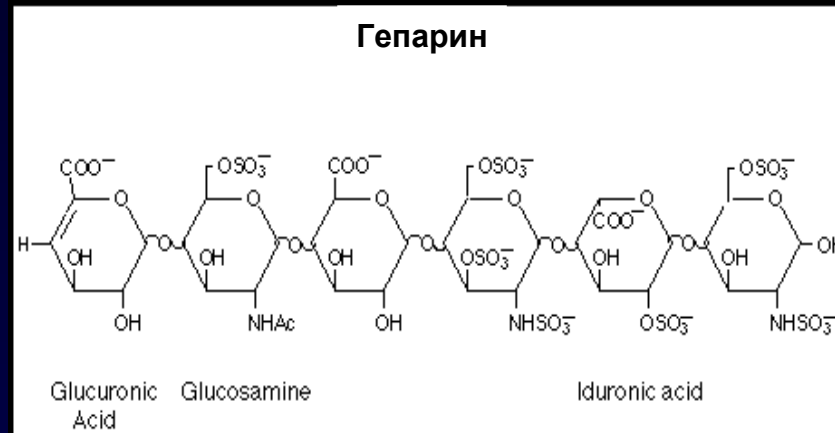
Абсолютні

Геморагічний інсульт чи інсульт нез'ясованої етіології в анамнезі
Ішемічний інсульт протягом останніх 6 місяців
неоплазма, ураження ЦНС, кровотеча
травматичні ушкодження, хірургічні втручання,
або ЧМТ (перенесені протягом останніх 3 тижнів)
ШК кровотечі, що виникали протягом останнього місяця

Відносні

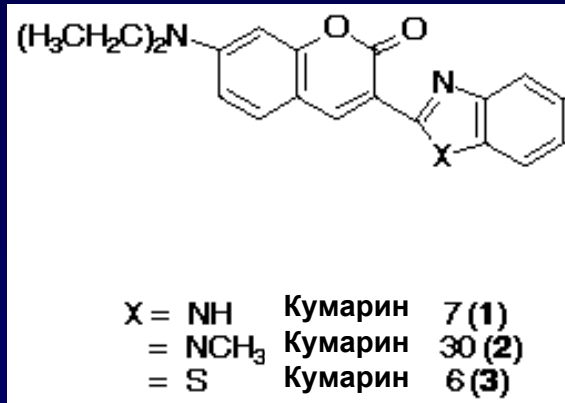
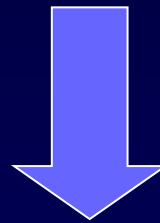
- ТІА за останні 6 місяців
- пероральна антикоагулянтна терапія
- вагітність, 1—й тиждень після пологів
- рефрактерна гіпертензія (САТ >180 мм. рт. ст.)
 - прогресуючі захворювання печінки
 - інфекційний ендокардит
 - активна пептична виразка
 - післяопераційний період

Стандартна терапія



3-5 днів

Гепарин, перевага низькомолекулярному гепарину (НМГ)



**3 місяці (ТГВ)
6 місяців (ТЕЛА)**

Схеми п/ш введення НМГ чи Фондапариноксу

	Доза	Інтервал
Еноксапарин	1,0мг/кг чи 1,5мг/кг	Кожні 12 год один раз на добу
Тінзапарин	175 Од/кг	один раз на добу
Фондапаринокс	5 мг (маса тіла <50 кг) 7,5 мг (маса тіла 50-100 кг) 10 мг (маса тіла >100 кг)	один раз на добу

Схема в/в введення НФГ (доза в залежності від АЧТЧ)

АЧТЧ	Зміна дози
< 35 с (<1,2)	80 Од/кг болісно, збільшуючи дозу до 4 Од/кг/год
35-45 с (1,2-15,)	40 Од/кг болісно, збільшуючи дозу до 2 Од/кг/год
46-70 с(1,5-2,3)	Без змін
71-90 (2,3-3,0)	Зменшити дозу до 2 Од/кг/год
>90 с (>3,0)	Припинити інфузію на 1 год, потім зменшити дозу до 4 Од/кг/год

Лікування при ТЕЛА (група високого ризику)	Клас	Рівень
Антигоагулянтна терапія НФГ розпочинається негайно	I	A
Корекція системної гіпотензії і прогресування ПШ недостатності	I	C
Гіпотензія внаслідок ТЕЛА корегується вазопресорами	I	C
Добутамін і допамін використовуються при ТЕЛА, низькому серцевому викиду і нормальному АТ	II a	B
Агресивне введення рідини не рекомендується	III	B
Кисень при гіпоксемії	I	C
ТЛТ при високому ризику, кардіогенному шоку, гіпотензії	I	C
Емболектомія при абсолютних протипоказах до ТЛТ або її неефективності	I	C
Катетерна емболектомія або фрагментація тромбів в проксимальних ЛА як альтернатива хірургічному втручанню	IIb	C

Лікування при ТЕЛА (група невисокого ризику)	Клас	Рівень
Антикоагулянтна терапія не повинна бути відстроченою при високому, середньому ризику ТЕЛА, лікування розпочинається ще на діагностичному етапі.	I	C
НМГ чи Фондапаринокс рекомендовані для початкової терапії більшості із невисоким ризиком ТЕЛА	I	A
При високому ризику кровотеч чи гострими дисфункціями нирок НФГ із цільовим рівнем АЧТЧ ↑ в 1,5-2,5 рази рекомендовано для початкової терапії	I	
Початкова терапія НМГ та НФГ чи Фондапариноксом повинна тривати як мінімум 5 діб та повинна бути заміщена на антагоністи вітаміну К тільки після досягнення цільового рівня	I I	A C
Рутинне використання ТЛТ при низькому розвитку ТЕЛА не рекомендоване, але можливе серед певних груп пацієнтів із середнім рівнем ризику ТЕЛА	II b	B
ТЛТ не повинна використовуватися у пацієнтів з низьким рівнем ризику ТЕЛА	III	B

Довготривале лікування (1)

Рекомендація	Клас	Рівень
Для пацієнтів із повторною ТЕЛА лікування антагоністами вітаміну К протягом 3 місяців	I	A
Терапія антагоністами вітаміну К впродовж 3 місяців рекомендована пацієнтам із ТЕЛА нез'ясованої етіології.	I	A
Пацієнтам з вперше виявленим епізодом ТЕЛА нез'ясованої етіології, низьким рівнем ризику розвитку кровотеч, можливим досягненням стабільної антикоагуляції, повинна проводитися довготривала пероральна антикоагулянтна терапія.	IIb	B
Для пацієнтів із повторною ТЕЛА нез'ясованої етіології, рекомендована довготривала терапія	I	A

Довготривале лікування (2)

	I	C
Для пацієнтів із ТЕЛА та онкозахворюваннями, НМГ повинні застосовуватися впродовж перших 3-6 місяців. Після цього періоду, антикоагулянтна терапія антагоністами вітаміну К чи НМГ повинна продовжуватися до тих пір, доки онкологічний процес не буде остаточно вилікуваний.	IIa I	B C
У пацієнтів із ТЕЛА, доза антагоністів вітаміну К повинна бути скорегованою задля підтримки рівня МНВ (МНВ 2,0-3,0) незважаючи на тривалість лікування.	I	A

Венозні фільтри

● Показані при абсолютних протипоказах до антикоагулянтів і ризику повторних епізодів

● Рутинна постановка фільтрів у пацієнтів із ТЕЛА не рекомендується

● IIb В

● II В

Специфічні групи(онкопатологія)

- фактором схильності розвитку і повтору ТЕ.
- Перший епізод немотивованої ТЕЛА не вимагає скринінгових тестів
- У онкологічних хворих із підтвердженою ТЕЛА НМГ (перші 3-6 міс.) і повинна продовжуватися невизначено або визначено щодо терміну лікування С-г.

Специфічні групи(тромб в правих відділах)

- Збільшується ризик ранньої смертності у хворих з гострою ТЕЛА
- Негайна терапія є обов'язковою, але оптимальне лікування є контрверсійним за відсутності контрольованих трайлів.
- Ефективними є тромбектомія, тромболізис
- Монотерапія антикоагулянтами є менш ефективною

Гепариніндукована тромбоцитопенія

- Життєвозагрожуюче імунологічне ускладнення
- Моніторування числа тромбоцитів
- Призупинити введення гепарина
- За необхідності альтернативні антикоагулянти

Легенева гіпертензія хронічна

- легенева ендартеріектомія за можливості (терапія вибору) і медикаментозне покращення легеневої циркуляції