



**Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»
Республиканская научно-практическая интернет-конференция
«Актуальные вопросы кардиологии»**

Тактика ведения пациентов после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии. Наблюдение в амбулаторных условиях



**Кардашевская Л.И.,
доцент кафедры внутренних
болезней №3**

Донецк, 23 декабря 2022 года

Цели лечения ТЭЛА

- Не дать умереть от уже произошедшей ТЭЛА.
- *Предотвратить рецидив ТЭЛА.*
- *Профилактика отдаленных последствий ТЭЛА:*
 - легочной гипертензии;
 - хронического легочного сердца;
 - хронической сердечной недостаточности.
- *Не навредить больному, выполняя 3 первые задачи.*



Пероральные антикоагулянты

- *Краеугольным камнем лечебных мероприятий перенесенной ТЭЛА является терапия антикоагулянтами (АК):*
- Антагонист витамина К :
 - Варфарин
- Другие:
 - прямой ингибитор тромбина – **дабигатран**
 - ингибиторы активированного X фактора
 - ривароксабан
 - апиксабан
 - эдоксабан

Точки приложения АК



Непрямые антикоагулянты: Антагонист витамина К (Варфарин)

Достоинства

1. Эффективность
2. Пероральный путь приема
3. Подходит для
длительного амбулаторного
применения

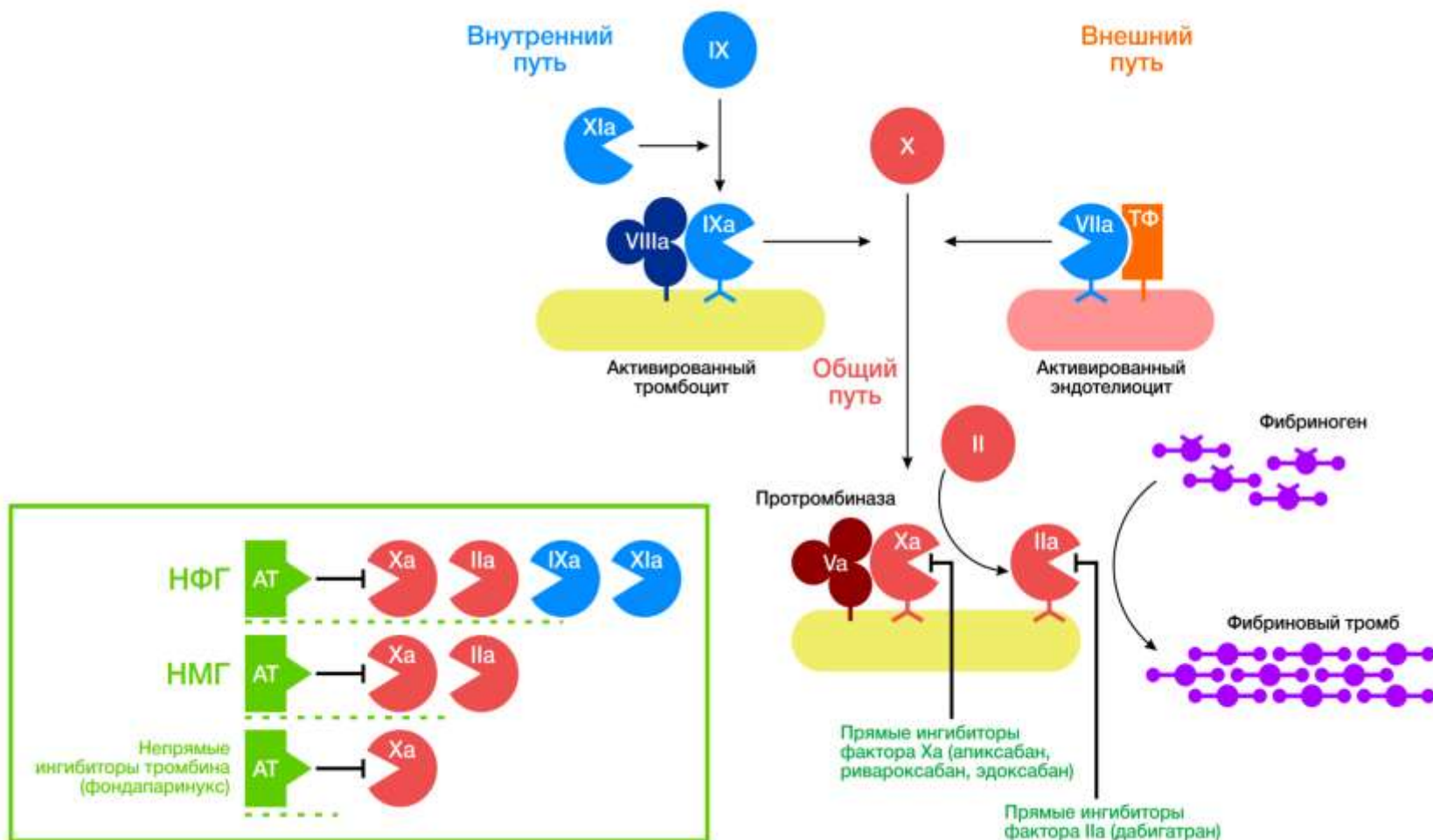
Недостатки

- Требует частого лабораторного контроля и коррекции дозы
- Полный терапевтический эффект достигается медленно (около 5 дней)
- Многочисленные лекарственные взаимодействия
- Диетические меры предосторожности
- Индивидуальная вариабельность эффекта

Новые пероральные антикоагулянты против антагониста витамина К

- Эффективны для профилактики инсульта у пациентов с ФП.
- Снижают риск инсульта и системных эмболий на 19% по сравнению с варфарином
- Снижают смертность на 10%

Механизм действия Р/А/Э связан с обратимым ингибированием как свободного, так и связанного с тромбом активированного X фактора



Алгоритм применения АК при ТЭЛА

Монотерапия

Ривароксабан



15 мг 2 раза в день
(в течение 21 дня)



20 мг 1 раз в день
(не менее 3–6 месяцев)

Апиксабан



2 табл. по 5 мг
2 раза в день
(в течение 7 дней)



5 мг 2 раза в день
(с 8-го дня до 6 мес)



2,5 мг 2 раза в день
(с 7-го месяца и далее)

Последовательная терапия

НМГ + АВК



НМГ
(>5 дней)



Варфарин под контролем МНО
(с первого дня, одновременно с НМГ)



↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО ↑ МНО

В среднем, за первые 3 месяца терапии проводится 8 измерений МНО, из них 4 – при подборе дозы варфарина в начале лечения⁵

Перевод

НМГ +
дабигатран



НМГ
(>5 дней)



Дабигатран 150 мг 2 раза в день
(после окончания терапии НМГ)

Длительность антикоагулянтной терапии



Длительность АК терапии (CHEST Guideline 2016)

Длительность терапии	Категория пациентов
3 мес.	Проксимальный ТГВ или ТЭЛА, спровоцированные «хирургическим» фактором
	Проксимальный ТГВ или ТЭЛА, спровоцированные «нехирургическим» транзиторным фактором при любом риске кровотечения
	Изолированный дистальный ТГВ спровоцированный «хирургическим» или «нехирургическим» транзиторным фактором
	Неспровоцированные дистальный или проксимальный ТГВ или ТЭЛА

Длительность АК терапии (CHEST Guideline 2016)

Длительность терапии	Категория пациентов
> 3 мес.	Первый эпизод неспровоцированного проксимального ТГВ или ТЭЛА при низком или умеренном риске кровотечений
	Второй эпизод неспровоцированного ВТЭО (любой вариант) при низком или умеренном риске кровотечений
	Пациенты с неизлеченным онкологическим заболеванием вне зависимости от риска кровотечений

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО (2015)

Клинические обстоятельства	Длительность использования антикоагулянтов
Первый эпизод, сопряженный с обратимым фактором риска (травма, операция, острое нехирургическое заболевание)	ТГВ: 3 месяца при дистальной локализации тромбоза (голень); при обширном проксимальном тромбозе желательна продлить до 6 месяцев ТЭЛА: не менее 3 месяцев
Впервые возникший не спровоцированный эпизод	Не менее 3 месяцев; продление на неопределенно долгий срок при проксимальном ТГВ и/или ТЭЛА, низком риске кровотечения и возможности поддерживать стабильный уровень антикоагуляции
Рецидивирующий ТГВ/ТЭЛА	Неопределенно долго
Имплантация кава-фильтра	Неопределенно долго
Злокачественное новообразование	НМГ на 3-6 месяцев; в дальнейшем продление использования антикоагулянтов на неопределенно долгий срок или по крайней мере до излечения онкологического заболевания

Новая рекомендация в ESC 2014

Рекомендация	Класс доказанности	
У больных, <u>которые отказываются принимать</u> или <u>не переносят</u> любой пероральный антикоагулянт, аспирин может быть рассмотрен для <u>продленной вторичной профилактики ВТЭО</u> .	IIb	B

Низкая доказательная база;
Не поддерживается (пока) рекомендациями в США и РФ;
Представляет интерес для пациентов, имеющих показания для приема аспирина (ИБС).

Чем руководствоваться при принятии решения прекращения приема АК?

- Лабораторными данными (D-димер)?
- Данными инструмент. обследования (УЗИ вен, КТ гр. клетки с контрастированием)?
- Полом больных? (у жен. риск рецидива в разы меньше).
- **ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ!**
- **«СПРОВОЦИРОВАННОСТЬЮ» ТЭЛА!!!**

Неспровоцированная ТЭЛА

- *Риск рецидива* – 10% в первый год и 30% за 5 лет (на 90% можно снизить при помощи АК);
- *Риск рецидива >50%*, если речь идет о повторном эпизоде неспровоцированной ТЭЛА;
- *Риск смерти* при повторном эпизоде – 50% (если первый эпизод проявился ТЭЛА).

Рецидив ВТЭО: опасней первого эпизода

- **ТЭЛА при первом эпизоде:**

при дистальном ТГВ – 10-13%;

при проксимальном ТГВ – 36%;

(до 15% носят фатальный характер).

- **ТЭЛА при рецидиве:**

до 40% носят фатальный характер.

1. Солдатский Е.Ю., Юкин С.М., Андрищак А.Б., Золотухин И.А., Кириченко А.И. Сравнение отдаленных последствий тромбоза глубоких вен голени и бедренно-подколенного сегмента. *Новости хирургии*. 2015. Т. 23. № 2. С. 176-181.
2. Stein PD, Matta F, Musani MH, Diaczok B. Silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis: a systematic review. *Am J Med* 2010; 123: 426-31.
3. Janata K, Holzer M, Domanovits H, Müllerer M, Bankier A, Kurtaran A, Bankl HC, Laggner AN. Mortality of patients with pulmonary embolism. *Wien Klin Wochenschr*. 2002 Sep 30;114(17-18):766-72.
4. Sean B. Smith, MD, Jeffrey B. Geske, MD, Jennifer M. Maguire, MD, Nicholas A. Zane, BA, Rickey E. Carter, PhD, and Timothy I. Morgenthaler, Early Anticoagulation is Associated With Reduced Mortality for Acute Pulmonary Embolism. *Chest*. 2010 Jun; 137(6): 1382-1390
5. Meerns ES, Coleman CI, Patel D, Seußberry WJ, Cormann A, Li D, Hernandez AV, Kahn CG. Index clinical manifestation of venous thromboembolism predicts early recurrence type and frequency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1049-52.

Модель индивидуальной оценки риска развития ВТЭО по J. Caprini

1 балл	2 балла
Возраст 41—60 лет	Возраст 61—74 года
Отек нижних конечностей	Артроскопическая хирургия
Варикозные вены	Злокачественное новообразование
Индекс массы тела более 25 кг/м ²	Лапароскопическое вмешательство (длительностью более 45 мин)
Малое хирургическое вмешательство	Постельный режим более 72 ч
Сепсис (давностью до 1 мес)	Иммобилизация конечности (давностью до 1 мес)
Серьезное заболевание легких (в том числе пневмония давностью до 1 мес)	Катетеризация центральных вен
Прием оральных контрацептивов, гормонозаместительная терапия	Большое хирургическое вмешательство (длительностью более 45 мин)
Беременность и послеродовой период (до 1 мес)	
В анамнезе: необъяснимые мертворождения, выкидыши (≥3), преждевременные роды с токсикозом или задержка внутриутробного развития	3 балла
Острый инфаркт миокарда	Возраст старше 75 лет
Хроническая сердечная недостаточность (давностью до 1 мес)	Личный анамнез ВТЭО
Постельный режим у нехирургического пациента	Семейный анамнез ВТЭО
Воспалительные заболевания толстой кишки в анамнезе	Мутация типа Лейден
Большое хирургическое вмешательство давностью до 1 мес в анамнезе	Мутация протромбина 20210A
Хроническая обструктивная болезнь легких	Гипергомоцистеинемия
Стратификация риска:	Гепарининдуцированная тромбоцитопения
низкий риск: 0—1 балл	Повышенный уровень антител к кардиолипину
умеренный риск: 2 балла	Волчаночный антикоагулянт
высокий риск: 3—4 балла	
очень высокий риск: 5 баллов и более	5 баллов
	Инсульт (давностью до 1 мес)
	Множественная травма (давностью до 1 мес)
	Эндопротезирование крупных суставов
	Перелом костей бедра и голени (давностью до 1 мес)
	Травма спинного мозга/паралич (давностью до 1 мес)

Обзор исследований НОАК в лечении ВТЭО

	Аликсабан	Ривароксабан	Дабигатран
Исследования	AMPLIFY	EINSTEIN -DVT и -PE	RE-COVER I и II
Число больных	5 395	8 282	5 128
Замысел	двойное слепое	открытое	двойное слепое
Критерии включения	подтвержденный проксимальный ТГВ и/или ТЭЛА с симптомами		
Лечение в группе сравнения	эноксапарин ≥ 5 суток, затем варфарин (целевое МНО 2-3)	эноксапарин ≥ 5 суток, затем варфарин (целевое МНО 2-3)	парентеральный антикоагулянт ≥ 5 суток, затем варфарин (целевое МНО 2-3)
Начало приема новых антикоагулянтов	сразу ± парентеральные антикоагулянты не более 48 часов	сразу ± парентеральные антикоагулянты не более 48 часов	после ≥ 5 суток парентеральных антикоагулянтов
Длительность исследования	6 месяцев	3-12 месяцев	6 месяцев
Дозы новых антикоагулянтов	10 мг $\times 2$ до 7-х суток, затем 5 мг $\times 2$	15 мг $\times 2$ до 21-х суток, затем 20 мг $\times 1$	150 мг $\times 2$
Тромбэктомия, кава-фильтр, тромболитическая терапия	нет	нет	нет
Клиренс креатинина	не < 25	не < 30	не < 30
Смертельный или симптомный повторный эпизод ВТЭО	не хуже	не хуже	не хуже
Крупные кровотечения	ОР -69% ($p < 0,001$)	ОР -46% ($p = 0,002$)	ОР -40% ($p < 0,05$)
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	ОР -56% ($p < 0,001$)	ОР -7% ($p = 0,27$)	ОР -44% ($p < 0,05$)

Лабораторный контроль терапии НОАК

Прямые ингибиторы тромбина (Лепирудин, Аргатробан; перор. – Дабигатран / Прадакса) – оценка не требуется,
При кровотечении - АЧТВ

при ОПН / ХПН, ОПечН, тромбозе / кровотеч-и - ТВ с разведением, экариновое

Прямые ингибиторы Ха (Фондапаринукс, перор. – Ривароксабан / Ксарелто) – оценка не требуется (либо динамика D-димера)

Дополнительные тесты, риск осложнений:

3. **Динамика** уровня D-димера / РФМК в плазме
4. Количество тромбоцитов - опасность НIT ! (+ уровень анти-PF4)
5. АТ III (не менее 70% !)

Выбор...

Эффективность

Все НОАК показали преимущество в снижении (на 80%) риска рецидива ВТЭО при продленном лечении (12 мес. после прекращения стандартного режима антикоагуляции)

Безопасность

Ривароксабан (20 мг) – увеличение числа кровотечений по сравнению с плацебо;

Дабигатран (150 мг) - увеличение числа кровотечений по сравнению с плацебо;

Апиксабан (2,5 мг) – нет увеличения числа кровотечений по сравнению с плацебо.

Патронаж больных, принимающих антикоагулянты

Кто отвечает за пациента?

- Тот врач, кто наблюдает больного (кардиолог, невролог, терапевт)

На что обращать внимание при контакте с больным?

1. Контроль факторов риска (добиваться целевых значений)
2. Контроль прогноз-определяющих исходов (тромботические события и кровотечения)
3. Оценивать приверженность пациента к лечению
4. Контролировать: клин. ан. Крови (Нв), КлКр, функцию печени





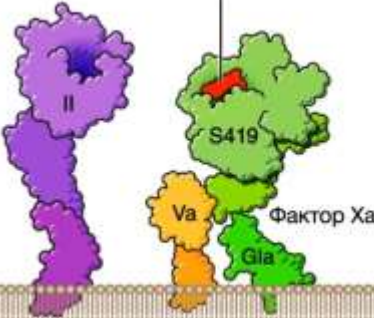
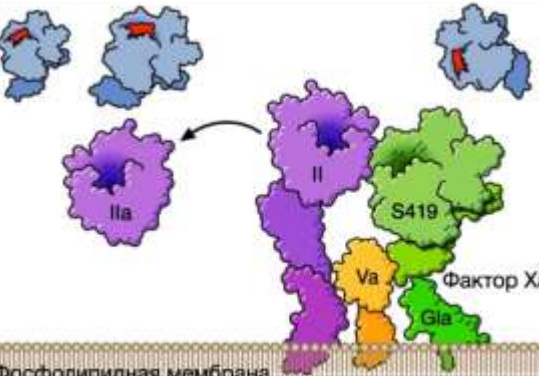
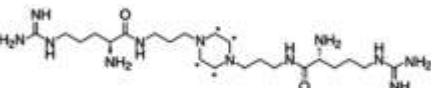
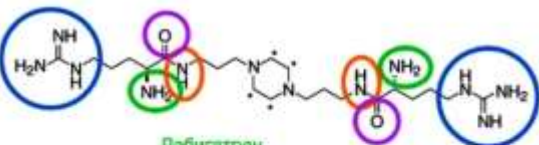
Как часто контактировать с больным?

- Большинству - **не реже 1 раза в 6 месяцев**
- У ослабленных, старых (≥ 75 лет), при ХБП, у принимающих ДАБИ - **1 раз в 4 месяца**, особенно КлКр
- Дополнительно сразу после перенесенных острых заболеваний, влияющих на функцию почек (ОРВИ, Грипп, др. инфекции, обезвоживание, курс НПВС и т.п.)
- В случае возникновения пандемии возможен телефонный контакт

Алгоритм прекращения действия НОАК в случае развития тяжелого кровотечения



Антидоты новых антикоагулянтов

Антидот НОАК	Мишень антидота	Механизм действия
 <p>Идаруцизумаб</p>	 <p>Дабигатран</p>	 <p>Идаруцизумаб с высоким аффинитетом связывает дабигатран</p>
 <p>Андексанет альфа</p>	<p>Ингибиторы фактора Ха</p>  <p>Фактор Ха</p>	 <p>Фосфолипидная мембрана</p>
 <p>Цирапарантаг</p>	<p>Аликсабан Ривароксабан Эдоксабан Аргатробан Дабигатран Фондапаринукс НМГ НФГ</p>	 <p>Эдоксабан Дабигатран Ривароксабан НФГ/НМГ Фондапаринукс</p> <p>Дабигатран Ривароксабан Аликсабан Аргатробан НФГ/НМГ Фондапаринукс</p> <p>Дабигатран Ривароксабан НФГ/НМГ Фондапаринукс</p> <p>Эдоксабан Аликсабан</p> <p>Цирапарантаг имеет 8 сайтов нековалентного связывания НОАК и гепаринов</p>

Рецидив ВТЭО: оценка риска

Шкала Роджера или «MEN Continue and HER DOO2»

- Тяжелая ПТБ (отек, трофические язвы);
- Д-димер 250 и более нг/л на фоне АК терапии;
- ИМТ 30 кг/м² и более;
- Возраст 65 лет и более.

Все мужчины и женщины с 2 и более баллами с неспровоцированным проксимальным ТГВ должны получать терапию более 6 мес.

Рецидив ВТЭО: оценка риска

Шкала DASH

- Повышенный Д-димер (через 3-5 недель после окончания антикоагуляции) - 2 балла;
- Возраст старше 50 лет – 1 балл;
- Мужчины – 1 балл;
- «Гормон-ассоциированный» эпизод ВТЭО – 1 балл.

Кава-фильтр в лечении ТЭЛА

- Имплантация кава-фильтра может обеспечить защиту от ТЭЛА, но связана с повышенным риском отсроченных осложнений в виде тромбоза фильтра, рецидива ТГВ, посттромботического синдрома, окклюзии полой вены.
- Фильтр нижней полой вены может применяться для лечения пациентов с ТЭЛА *при наличии абсолютных противопоказаний к применению антикоагулянтов, а также при рецидивирующей ТЭЛА и достижении терапевтического уровня антикоагуляции.*
- Временные фильтры рекомендуется удалять в течение двух недель после имплантации.
- *Рутинное применение кава-фильтра НПВ не рекомендуется (IIIВ).*



European Heart Journal
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)

Выводы

- Основу лечения и профилактики ТЭЛА любой степени тяжести составляет АК терапия.
- Большинство б-х нуждается в длительной АК терапии.
- НОАК возможно применять с 1-го дня: **ривароксабан и апиксабан (без гепарина)**.
- НОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан) не хуже варфарина и рекомендованы в качестве **альтернативы** варфарину.
- **НОАК (апиксабан, ривароксабан) могут применяться на всех этапах лечения ТЭЛА.**
- Как долго нужно принимать АК? - **до тех пор, пока риски от возможных рецидивов ВТЭО превышают риски от возможных кровотечений.**