



ОСОБЕННОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЭЛА

Выполнил студент 657 группы
лечебного факультета Ермак А.Н.

Научный руководитель: к.м.н., доцент
Максименя Галина Григорьевна



Тромбоэмболия легочной артерии

Окклюзия артериального русла легких тромботическими массами различного калибра, сформировавшимися в венах большого круга кровообращения, реже - в правом предсердии или в правом желудочке сердца.

Эпидемиология

- Частота ТЭЛА по данным ВОЗ примерно 100 случаев на 100 000 человек.
- У детей: 5 случаев на 100 000 человек
- У людей старше 80 лет: 500 на 100 000 человек

Немного статистики

УЗ «Столбцовская ЦРБ» (население примерно 43 тыс. человек):

- 2013г. – 2 случая ТЭЛА
- 2014г. – 0 случаев ТЭЛА

УЗ «Республиканский госпиталь МВД РБ»:

- 2014г. – 22 случая ТЭЛА из них 7 летальных.

Эпидемиология

- ТЭЛА и тромбоз глубоких вен (ТГВ) – это два проявления ВТЭ (венозных тромбозов и эмболий), которые имеют одинаковые факторы риска.
- Примерно у 50% больных ТГВ выявляют бессимптомную ТЭЛА
- Примерно у 70% больных ТЭЛА выявляют ТГВ нижних конечностей

ЭТИОЛОГИЯ

• Триада Вирхова:

- Повреждение стенки сосуда (установка внутрисосудистых катетеров, фильтров, стентов, протезирование вен, травмы, операции, вирусные инфекции, гипоксия)
- Гиперкоагуляция и угнетение фибринолиза
- Нарушение кровотока (варикозное расширение вен, сдавление сосудов извне, разрушение клапанов вен после перенесённого флеботромбоза, иммобилизация и т.д.)

Патогенез

Острый эмболический период:



Патогенез

Работа механизмов компенсации:

- ↑ тонуса симпато-адреналовой системы
- Закон Франка-Старлинга

Эффекты компенсаторных механизмов:

↑ давления в ЛА (не более 40 мм.рт.ст.)

↑ легочной перфузии

↑ наполнения ЛЖ (↑ СВ)

↑ системная вазоконстрикция



Стабилизация
системного АД

Патогенез

Вторичная гемодинамическая дестабилизация

• (первые 24-48 ч.)

• Повторные эмболии

• Срыв компенсаторных возможностей ПЖ в результате

1) ↓ коронарной перфузии

2) ↑ потребности ПЖ в кислороде из-за

длительного поддержания высокого давления в ЛА

3) сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, снижающие компенсаторные возможности организма

Факторы риска

В зависимости от факторов риска ТЭЛА подразделяется на:

- Первичную (наследственные факторы риска)
- Вторичную (приобретенные факторы риска)
- Идеопатическую (около 20%)

Факторы риска (наследственные)

- Лейденская мутация
- Мутации гена протромбина
- Недостаточность протеина С
- Недостаточность протеина S
- Недостаточность АТIII
- Дисфибриногенемия

Факторы риска (приобретенные)

Наиболее значимые факторы риска, связанные с внешними вмешательствами:

- Перелом (бедро или голень)
- Замена тазобедренного или коленного суставов
- Обширное оперативное вмешательство
- Крупная травма
- Повреждения спинного мозга

Факторы риска (приобретенные)

Значимые факторы риска, связанные с соматическим статусом пациента:

- Хроническая сердечная недостаточность
- Заместительная гормонотерапия
- Онкологические заболевания
- Оральные гормональные контрацептивы
- Инсульты с параличами
- ТЭЛА в анамнезе

Факторы риска (приобретенные)

Значимые факторы риска, связанные с внешними вмешательствами:

- Артроскопические операции
- Центральный венозный катетер
- Химиотерапия
- Послеродовой период

Факторы риска (приобретенные)

Менее значимые факторы риска, связанные с соматическим статусом пациента:

- Пожилой возраст
- Ожирение
- Дородовый период
- Варикозная болезнь

Факторы риска (приобретенные)

Менее значимые факторы риска, связанные с внешними вмешательствами :

- Постельный режим > 3 дней
- Неподвижное сидение
- Лапароскопии в анамнезе

Классификация

По массивности поражения:

- Массивная – поражение более 50% сосудистого русла легких с признаками шока или гипотензии
- Субмассивная – окклюзия менее 50% сосудистого русла без гипотонии, но с ЭхоКГ-признаками дисфункции правого желудочка
- Немассивная – окклюзия менее 50% сосудистого русла со стабильной гемодинамикой и отсутствием признаков дисфункции правого желудочка

По степени риска ранней смерти (в стационаре, в первые 30 суток заболевания):

- Высокий риск (КЛ > 15%)
- Средний риск (КЛ 3-15%)
- Низкий риск (КЛ < 1%)

Диагностика

- Основные первичные задачи, при обследовании больного с подозрением на ТЭЛА:
 - Оценка риска ранней смерти (первые 30 дней)
 - Оценка клинической вероятности наличия у больного ТЭЛА

Тяжесть ТЭЛА

Таблица 1. Стратификация риска в соответствии с ожидаемым уровнем ранней смерти при ТЭЛА

Риск ТЭЛА-зависимой смерти		Маркеры			
		Клинические (шок или гипотензия)	ПЖ-дисфункция	Повреждение миокарда	Возможное лечение
Высокий > 15 %		+	+	+	Тромболизис или тромбэктомия
Невысокий	Промежуточный 3-5 %		+	+	Госпитализация
		-	+	-	
			-	+	
Низкий < 1 %		-	-	-	Выписка из стационара и амбулаторное лечение

Тяжесть ТЭЛА

Маркеры риска	Проявления
Клинические показатели	Гипотония, шок
Маркеры дисфункции ПЖ	<ol style="list-style-type: none">1) Дилатация ПЖ, гипокинезия и перегрузка давлением по данным эхоКГ2) Дилатация ПЖ по данным спиральной КТ3) Увеличение BNP или NT-proBNP4) Повышение давления в ПЖ по данным катетеризации
Маркеры повреждения миокарда	Сердечные тропонины Т или I

Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Диагноз ТЭЛА на этапе оценки факторов риска, симптомов, и физикальных данных является вероятностным.

При оценке клинической вероятности ТЭЛА используются стандартизированные алгоритмы:

- Алгоритм Wells
- Пересмотренный женевский алгоритм

Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Жалобы и симптомы

Одышка 80%

Боли в груди («плевритоподобные») 52%

Кашель 20%

Обморок 19%

Боли в груди (загрудинные) 12%

Кровохаркание 11%

Объективные признаки

Тахипноэ (учащенное дыхание) (≥ 20 /мин) 70%

Тахикардия (> 100 /мин) 26%

Признаки ТГВ 15%

Цианоз 11%

Лихорадка ($t > 38,50\text{C}$) 7%

Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Роль клинических факторов в развитии ТЭЛА (Wells score, модифицированная)

Переменная	Очки
Предрасполагающие факторы	
Предшествующий ГВТ или ТЭЛА	+ 1,5
Недавняя хирургия или иммобилизация, беременность	+ 1,5
Рак	+ 1
Симптомы	
Кровохарканье	+ 1
Клинические признаки	
ЧСС > 100 уд/мин	+ 1,5
Клинические признаки ГВТ	+ 3
Клиническое решение	
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	+ 3
Клиническая вероятность (3 уровня)	Всего
Низкая	0–1
Промежуточная	2–6
Высокая	≥ 7
Клиническая вероятность (2 уровня)	
ТЭЛА не вероятна	0–4
ТЭЛА вероятна	> 4

Примечание: расчет клинической вероятности используется не только для дальнейшей диагностики, но и для лечения.

Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Пересмотренный Женевский счет клинической вероятности ТЭЛА

Показатель	Баллы
Возраст более 70 лет	+ 1
Предшествующие ТЭЛА или ТГВ	+ 3
Хирургическое вмешательство (под общей анестезией) или травма (нижних конечностей) в течение предшествующего месяца	+ 2
Активное злокачественное новообразование	+ 2
Кровохарканье	+ 2
Частота сердечных сокращений 75–94/мин	+ 3
≥ 94/мин	+ 5
Односторонняя боль в нижних конечностях	+ 3
Боль при пальпации по ходу глубоких вен и односторонний отек нижней конечности	+ 4

Примечание: при сумме 0–3 балла определяется низкая клиническая вероятность ТЭЛА; 4–10 баллов – промежуточная; ≥ 11 баллов – высокая.

Методы лабораторно-инструментальной диагностики

- Д-димеры
- Компрессионная эхография и КТ-венография
- Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия
- КТ
- Легочная ангиография
- ЭхоКГ

Лечебные тактики:

- Стабилизация гемодинамики и дыхания
- Тромболитическая терапия
- Хирургическая эмболэктомия
- Чрескожная катетерная эмболэктомия и фрагментация тромба
- Антикоагулянтная терапия

Тромболизис

Вид фармакологической терапии направленный на восстановление кровотока в сосуде за счёт лизиса тромба внутри сосудистого русла.

Немного истории

1956г. – Клифтон впервые применил плазмин;

1962г. – Впервые была применена стрептокиназа;

1962г. – Чазов Е.И. внедрил в клиническую практику фибринолизин (плазмин);

1976г. – Впервые была опубликована статья Чазов Е.И. о внутрикоронарном лизисе тромба стрептокиназой

1983г. – Первое применение стрептодеказы

Тромболизис

Тромболизис целесообразно применять у пациентов с ТЭЛА высокого риска с шоком или гипотензией, а также у части пациентов с ТЭЛА промежуточного риска.

Все тромболитики наиболее целесообразно применять как можно раньше от начала заболевания (первые 48 часов)

Фибринолитики

- Прямого действия (протеазы: плазмин, трипсин, химотрипсин)
- Непрямого действия
- Фибринолитически активные препараты, способствующие освобождению ТАП

Критерии идеального фибринолитического препарата

- Высокая частота реперфузий
- Низкая вероятность реоклюзий
- Низкий риск развития осложнений и неблагоприятных гемодинамических эффектов
- Благоприятное влияние препарата на летальность
- Экономическая целесообразность

Первое поколение

Системные тромболитики, природные активаторы плазминогена:

- Батроксобин
- Тромбовазим
- Стафилокиназа
- Стрептодеказа
- Анистреплаза
- Стрептокиназа
- Урокиназа
- Десмокиназа

Особенности тромболитиков первого поколения

Преимущества:

- Лучше проникают вглубь тромба, чем ферментные тромболитики

Недостатки:

- Обладают низкой избирательностью фибринолитического действия
- Частые аллергические реакции (стрептокиназа)
- Высокая частота кровотечений и гипокоагуляционных состояний
- Лучшая эффективность в первые 12-24 часа

Стрептокиназа

Непрямой активатор плазминогена, полученный из культуры β -гемолитического стрептококка.

Рекомендуется применение совместно с преднизолоном – 90-120мг и АСК.

Нерекомендовано сочетание с гепаринотерапией.

Схема:

250.000 МЕ в качестве дозы насыщения в течение 30 минут, затем 100.000 МЕ/ч в течение 12-24 ч

Ускоренная схема: 1,5 миллиона МЕ в течение 2 часов

Стрептокиназа

Преимущества:

- T_{1/2}: 18-23 мин.
- Проникает вглубь тромба
- Экономическая эффективность
- Стрептокиназа вызывает меньше внутримозговых кровоизлияний (0,5% против 0,7% у альтеплазы)

Недостатки:

- Минимальная избирательность фибринолитического действия
- Выраженная антигенная активность
- Высокая частота геморрагических осложнений

Урокиназа

Прямой активатор плазминогена, фермент, выделяемый из культуры почечных клеток человеческого эмбриона, из мочи и генно-инженерно.

Схема:

4400 МЕ/кг в качестве дозы насыщения в течение 10 минут, затем 4400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 ч.

Ускоренная схема: 3 миллиона МЕ в течение 2 часов.

Эффективность терапии улучшается при комбинации урокиназы с гепарином при повторном введении.

Урокиназа

Преимущества:

- Умеренная избирательность фибринолитического действия
- $T_{1/2}$: 14-20 мин
- Низкая частота аллергических осложнений
- Меньшая, чем у стрептокиназы частота геморрагических осложнений

Недостатки:

- Хуже, чем стрептокиназа проникает вглубь тромба

Тромболитики второго поколения

Рекомбинантные и генно-инженерные препараты.

- ТАП (Альтеплаза)
- Проурокиназа
- Стафилокиназа

Особенности тромболитиков второго поколения

Преимущества:

- Лучше проникают вглубь тромба
- Обладают выраженной избирательностью фибринолитического действия
- Низкая частота аллергических осложнений
- Меньше гемморрагических осложнений и гипокоагуляционных состояний

Недостатки:

- Стоимость

ТАП (альтеплаза)

Тканевый активатор плазминогена, синтезируется эндотелием сосудов.

Добывается из ткани матки человека и культур клеток человеческой меланомы, а так же рекомбинантно.

Схема:

100 мг в течение 2 часов или 0,6 мг/кг в течение 15 минут (максимальная доза – 50 мг)

Прямое введение ТАП через катетер в ЛА не обладает преимуществами в сравнении с системным его введением.

Особенности ТАП

Преимущества:

- Выраженная фибринолитическая специфичность
- Низкая частота аллергических реакций
- Можно проводить гепаринотерапию совместно с ТЛТ, проводимой ТАП

Недостатки:

- Подвержена действию ингибитора активатора плазминогена
- $T_{1/2}$: 3-6 мин

Тромболитики третьего поколения

Генно-инженерные формы ТАП:

- Ретеплаза
- Тенектеплаза

Ретеплаза

Рекомбинантная форма ТАП, характеризующаяся способностью лучше проникать в тромб.

Схема:

двойное болюсное введение по 10 ЕД через 30 мин.

$T_{1/2}$: 15-18 мин

Ретеплаза

Преимущества:

- Характеризуется способностью лучше проникать в тромб в сравнении с ТАП
- Высокая устойчивость к влиянию ингибитора активатора плазминогена 1 типа
- Простая схема введения

Недостатки:

- Меньшая, в сравнении с ТАП, фибринолитическая специфичность
- Цена

Тенектеплаза

Рекомбинантная форма ТАП

Схема:

Один болюс 40 мг при массе от 70-79кг

T_{1/2}: 18-20 мин.

Тенектеплаза

Преимущества:

- Обладает сильно выраженной фибринолитической специфичностью
- Высокая устойчивость к влиянию ингибитора активатора плазминогена 1 типа
- Меньшая частота нецеребральных геморрагических осложнений в сравнении с ТАП
- Простая схема введения
- Возможность комбинации с АСК и гепаринами

Недостатки:

- Цена



Тромболитики четвертого поколения

Комбинации тромболитиков.

Пример: урокиназа + плазмноген

Противопоказания ТЛТ

Относительные:

- Транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев
- Пероральная антикоагулянтная терапия
- Беременность или состояние после родов (1 неделя)
- Пункции несжимаемых кровеносных сосудов
- Травматическая реанимация
- Рефрактерная гипертензия (систолическое артериальное давление > 180 мм рт.ст.)
- Прогрессирующее заболевание печени
- Инфекционный эндокардит
- Пептическая язва в активной стадии

Противопоказания ТЛТ

Абсолютные:

- Геморрагический инсульт или кровоизлияние в мозг неизвестного происхождения в любое время
- Известное кровотечение
- Ишемический инсульт в течение предшествующих 6 месяцев
- Повреждение или новообразование центральной нервной системы
- Недавние обширные травмы/хирургические операции/травмы головы (в течение предшествующих 3 недель)
- Желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца

Противопоказания ТЛТ

Противопоказания к проведению тромболизиса, считающиеся абсолютными при остром инфаркте миокарда (например хирургическая операция в течение предшествующих 3 недель или желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца), могут стать относительными у пациентов с ТЭЛА с высоким риском с непосредственной угрозой для жизни.

Осложнения ТЛТ

- Кровотечения, кровоизлияния различных локализаций
- Внутричерепные кровоизлияния
- Реперфузионные аритмии
- Аллергические реакции
- Снижение артериального давления
- Тромбоэмболии



Благодарю за внимание!