

Tratamentul actual al tromboembolismului venos

Abstract

Current treatment of venous thromboembolism

Deep vein thrombosis and pulmonary embolism, considered to be different manifestations of the same disease - venous thromboembolism, have few differences regarding the anticoagulant treatment. However, there are some issues which will be discussed. The therapy objectives in patients with venous thromboembolism include: prevention of death by pulmonary embolism, relieving symptoms in the affected leg, preventing morbidity and prevention of recurrent thromboembolism or postthrombotic syndrome, or minimize symptoms of post-thrombotic syndrome. For most patients, treatment goals are achieved using appropriate anticoagulant therapy, reducing the risk of recurrence in the first three months after diagnosis from over 25% to under 4%. Using of compression socks, providing a gradient of 30-40 mmHg at the ankle for 2 years after the diagnosis, reduce the risk of postthrombotic syndrome. Thrombolysis, applied either systemic or directly by catheter, is indicated in selected cases to prevent onset of post-thrombotic syndrome or remove quickly the symptoms due to high venous obstruction. Thrombolytic therapy should be continued with anticoagulant therapy to prevent recurrence of venous thromboembolism. The use of an inferior vena cava filter is indicated for prevention of death by pulmonary embolism in patients who have contraindications to anticoagulant therapy, or anticoagulant treatment that was properly administered remains inefficient. Surgical treatment is recommended in case of chronic pulmonary hypertension, due to thromboembolic disease.

Keywords: venous thromboembolism, anticoagulant treatment, thrombolysis, inferior vena cava filter, surgical treatment

Rezumat

Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară, considerate a fi manifestări diferite ale aceleiași maladii - tromboembolismul venos, prezintă puține diferențe privind tratamentul anticoagulant. Cu toate acestea, există unele aspecte particulare, ce vor fi dezbătute în continuare. Obiectivele tratamentului la pacienții cu tromboembolism venos sunt: prevenirea morții prin embolie pulmonară, ameliorarea simptomelor la nivelul membrului inferior afectat, prevenirea morbidității prin tromboembolism recurent și prevenirea sindromului post-trombotic sau minimizarea simptomelor sindromului post-trombotic. Pentru majoritatea pacienților, obiectivele terapiei sunt atinse utilizând tratament anticoagulant adecvat, acesta reducând riscul recurenței în primele trei luni după diagnostic de la peste 25% la sub 4%. Utilizarea unui ciorap de compresie, care asigură un gradient la gleznă de 30-40 mmHg, timp de 2 ani de la punerea diagnosticului, reduce riscul sindromului post-trombotic. Tromboliza, aplicată fie pe cale sistemică, fie direct pe cateter, este indicată în cazuri selecționate, pentru a preveni instalarea sindromului post-trombotic sau a îndepărta rapid simptomele datorate obstrucției venoase înalte. Terapia trombolitică trebuie continuată cu tratament anticoagulant, pentru prevenirea recurenței tromboembolismului venos. Utilizarea unui filtru de venă cavă inferioară este indicată pentru prevenirea decesului prin embolie pulmonară, la pacienții care au contraindicație de tratament anticoagulant sau la care tratamentul anticoagulant corect administrat a fost ineficient. Tratamentul chirurgical este vizat în cazul hipertensiunii pulmonare cronice de cauză tromboembolică.

Cuvinte-cheie: tromboembolism venos, tratament anticoagulant, tromboliză, filtru venă cavă, tratament chirurgical

Ionuț Munteanu

Spitalul Clinic Sanador

Contact:
Dr. Ionuț Munteanu,
medic primar Chirurgie
cardiovasculară,
Spital Sanador,
str. Sevastopol nr. 9,
Sector 1, București
e-mail: ionutbogdan@yahoo.com

Tromboza venoasă profundă și embolia pulmonară, considerate a fi manifestări diferite ale aceleiași maladii - tromboembolismul venos, prezintă puține diferențe privind tratamentul anticoagulant. Cu toate acestea, există unele aspecte particulare, ce vor fi dezbătute în continuare.

Obiectivele tratamentului la pacienții cu tromboembolism venos sunt:

- prevenirea morții prin embolie pulmonară
- ameliorarea simptomelor la nivelul membrului inferior afectat
- prevenirea morbidității prin tromboembolism recurent
- prevenirea sindromului posttrombotic sau minimizarea simptomelor sindromului post-trombotic.

Tratamentul inițial al tromboembolismului venos

Terapia anticoagulantă (tabel I) reprezintă tratamentul inițial de elecție pentru majoritatea pacienților cu tromboembolism venos simptomatic. Contraindicațiile absolute sunt reprezentate de sângerările intracraniene, sângerarea activă severă, chirurgia recentă în sfera neurologică sau hipertensiunea arterială malignă. Contraindicațiile relative includ istoricul chirurgical major recent, sângerare gastrointestinală activă, insuficiență renală sau hepatică severă sau trombocitopenie <50000/L¹.

Sunt utilizate: heparina i.v. continuu, heparinele cu masă moleculară mică sau Fondaparina, o pentazaharidă de sinteză ce inhibă selectiv factorul Xa și care s-a dovedit sigură și eficientă, similară heparinelor cu masă moleculară mică, ele neavând nevoie de monitorizarea timpilor de coagulare și putând fi administrate pe cale subcutanată. De asemenea, ele pot fi administrate și ambulator, în cazul multor pacienți cu tromboză venoasă profundă.

Heparina nefracționată administrată i.v. înlocuiește heparinele cu masă moleculară mică și fondaparina în tratamentul inițial al trombozei venoase profunde la pacienții cu insuficiență renală severă. Utilizarea acesteia impune monitorizarea timpului de tromboplastină parțial activată - aPTT - a cărui valoare trebuie să depășească limita minimă a valorilor terapeutice. Dacă acest parametru nu este modificat corespunzător, riscul recurenței tromboembolismului venos este de 25%². Recurențele apar în 2/3 din cazuri între săptămânile 2 și 12 de la diagnosticul inițial, în pofida tratamentului cu anticoagulante orale³.

Tratamentul inițial cu heparine sau cu fondaparina trebuie continuat cel puțin 5 zile¹.

Terapia trombolitică. Rolul ei în tratamentul trombozei venoase profunde se limitează la cazurile cu tromboză acută masivă proximală (de exemplu, *Flegmatia coerulea dolens* cu

Tabelul I

Regimuri utilizând heparine cu masă moleculară mică sau fondaparină, în tratamentul trombozei venoase profunde

Regim de administrare	
a) Enoxaparin	1.0 mg/kg bid ^a
b) Dalteparin	200 IU/kg o dată pe zi ^b
c) Tinzaparin	175 IU/kg o dată pe zi ^c
d) Nadroparin	6150 IU bid pentru 50-70 kg ^d
e) Reviparin	4200 IU bid pentru 46-60 kg ^e
f) Fondaparinux 50-100 kg ^f	7.5 mg o dată pe zi pentru

Observații:

- regimul cu administrare o dată pe zi – 1,5 mg/kg poate fi utilizat, dar pare a nu fi eficient la pacienții cu risc mare de recurență, precum cei cu cancer sau obezitate;
- după o lună, poate fi urmat cu 150 IU, o dată pe zi, ca o alternativă la terapia anticoagulantă orală, pentru tratamentul pe termen lung la pacienții cu cancer;
- acest regim poate fi utilizat pe termen lung ca o alternativă la terapia anticoagulantă orală;
- 4100 IU bid dacă pacientul are <50 kg sau 9200 IU bid dacă pacientul cântărește >70 kg;
- 3500 IU bid dacă pacientul are 35-45 kg sau 6300 IU bid dacă pacientul cântărește >60 kg;
- 5 mg o dată pe zi dacă pacientul are <50 kg sau 10 mg o dată pe zi dacă pacientul cântărește >100 kg.

gangrenă venoasă iminentă) sau la cazuri selecționate cu tromboză venoasă acută proximală extensivă, cu simptome instalate de cel mult 14 zile, status funcțional bun, speranța de viață >1 an, care au risc redus de sângerare, cu scopul de a reduce simptomele acute și morbiditatea post-trombotică.

Filtrul VCI. Inserarea unui filtru de venă cavă inferioară este rezervată pentru pacienții cu tromboză venoasă profundă acută care au contraindicație de tratament anticoagulant și în rarele cazuri de pacienți cu recurență a tromboembolismului venos, în condițiile unui tratament anticoagulant adecvat.

Tratamentul colapsului circulator și al insuficienței respiratorii

Pacienții cu embolie pulmonară masivă (mai puțin de 5% din toți pacienții internați cu embolie pulmonară⁴) prezintă, în general, insuficiență respiratorie și colaps circulator, necesitând mijloace specifice de tratament simptomatic. La acești pacienți se pot lua în considerație terapia trombolitică și embolectomia pulmonară. Tratamentul combină intervenția simptomatică, cu scopul de a redresa instabilitatea hemodinamică și insuficiența respiratorie, cu terapia vizând reducerea rapidă a gradului de obstrucție vasculară pulmonară.

Oxigenul - administrat printr-o mască sau canule nazale, în cazuri cu hipoxemie moderată; ventilația mecanică este rareori indicată.

Încărcarea cu fluide - prima linie tradițională de tratament pentru hipotensiunea arterială este expansiunea volumului. Datele clinice sugerează că încărcarea cu fluid poate îmbunătăți starea hemodinamică la pacienți cu embolie pulmonară masivă⁵. Efectul încărcării lichidiene asupra indexului cardiac a fost invers corelat cu valorile inițiale ale volumului end-diastolic al ventriculului drept⁶.

Substanțe inotrope și vasopresoare - experimental, tratamentul cu **isoproterenol** a fost asociat cu efecte negative asupra presiunii arteriale sistemice, efectele inotrop pozitive și vasodilatatoare pulmonare ale isoproterenolului fiind minimizează de efectele nocive ale vasodilatației periferice^{5,7}.

Norepinefrina a îmbunătățit funcția ventriculului drept și a produs creșterea presiunii arteriale sistemice⁵, dar dovezile referitoare la efectele norepinefrinei la pacienți cu embolie pulmonară masivă și șoc sunt neconcludente. Toți pacienții au primit, de asemenea, tratamentul trombolitic și alte vasopresoare, ceea ce face dificilă determinarea rezultatului tratamentului⁸⁻¹⁰.

Epinefrina combină efectele vasoconstrictoare benefice ale norepinefrinei, cu efectele inotrop pozitive ale dobutaminei și pare a fi medicamentul de elecție la pacienții cu embolie pulmonară și hipotensiune arterială marcată^{8,11}.

Atât **dopamina**, cât și **dobutamina** s-au dovedit a crește debitul cardiac în embolia pulmonară experimentală. Efectele dopaminei asupra debitului cardiac par a fi limitate de tahicardia concomitentă¹². Efectele dobutaminei asupra hemodinamicii și a schimbului de gaze la pacienți cu embolie pulmonară au fost descrise în două serii mici de cazuri^{13,14}. În aceste studii, dobutamina a crescut debitul cardiac și a îmbunătățit transportul de oxigen, deși PO₂ arterială a scăzut la unii pacienți¹⁴.

Oxidul de azot - Oxidul nitric inhalator induce selectiv vasodilatație arterială pulmonară, inducând o creștere a debitului cardiac la pacienții cu creșterea postsarcinii ventriculului drept¹⁵. De asemenea, s-a demonstrat că oxidul nitric inhalat poate corecta hipoxemia profundă asociată cu șunt dreapta-stânga printr-un foramen ovale patent, la pacienții cu embolie pulmonară masivă¹⁶.

În practica clinică, încărcarea moderată cu fluide poate îmbunătăți starea hemodinamică a pacienților cu embolie pulmonară masivă. În cazul în care persistă șoc, după o administrare de 500 ml lichid, suportul inotrop este indicat, folosind **dobutamină** în cazurile de hipotensiune arterială sistemică moderată sau **noradrenalină** în cazurile de hipotensiune arterială profundă sistemică. În astfel de cazuri, **oxidul** nitric inhalat poate ajuta, de asemenea, la stabilizarea stării hemodinamice a pacientului.

Tratamentul pe termen lung al tromboembolismului venos

Tratamentul anticoagulant pe termen lung este necesar pentru prevenirea extensiei trombozei simptomatice și a recurenței evenimentelor tromboembolice. Cele mai utilizate substanțe în acest scop sunt antagoniștii vitaminei K, de tipul acenocumarolului sau warfarinei. În cazurile la care acestea sunt contraindicate, se utilizează diversele tipuri de heparină - ne referim aici la femeile gravide sau la pacienții cu neoplazii, la care heparinele cu masă moleculară mică s-au dovedit a fi mai eficiente^{1,17-19}.

Antagoniștii vitaminei K. Tratamentul cu antagoniști ai vitaminei K este început concomitent cu heparina, fondaparina sau heparinele cu masă moleculară mică, din prima zi de tratament, orice întârziere a sa nefiind recomandată. Terapia anticoagulantă orală se va suprapune cu cea injectabilă pentru 4-5 zile, până când INR depășește 2.0, ulterior terapia cu heparine fiind întreruptă¹.

Durata adecvată a tratamentului cu anticoagulante orale pentru tromboembolismul venos a fost evaluată în multe trialuri clinice^{1,20,21-25}. La pacienții cu un prim episod de tromboză venoasă profundă fără cauză identificabilă, tratamentul cu anticoagulante orale trebuie continuat cel puțin 3 luni, prin cauză identificabilă înțelegând intervenții chirurgicale sau spitalizare îndelungată. Vorbim în acest caz despre trombozele idiopatice.

Tratamentul anticoagulant oral va fi administrat pe termen indefinit la pacienții cu un al doilea episod de tromboembolism venos idiopatic. La acești pacienți, oprirea terapiei după 3-6 luni conduce la o incidență crescută (21%) a recurențelor în următorii 4 ani²³.

Heparinele cu masa moleculară mică. Studiile au indicat că tratamentul pe termen lung, cu administrarea subcutanată a heparinelor cu masă moleculară mică este la fel de eficient - iar în cazul neoplasmelor, chiar mai eficient - ca tratamentul oral cu anti-vitamine K, administrate pentru INR între 2-3. Heparinele cu masă moleculară mică reduc, de asemenea, frecvența hemoragiilor minore.

Pentazaharide de tipul idraparinix sau idrabiota-parinix. Idraparinux este un derivat de fondaparinux care inhibă indirect acțiunea factorului Xa asupra antitrombinei. Afinitatea foarte mare pentru antitrombină influențează farmacocinetica idraparinei, astfel că timpul de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 80 de ore, ceea ce permite administrarea subcutanată a singură dată pe săptămână, spre deosebire de administrarea zilnică a fondaparinei^{26,27}.

Anticoagulante orale noi. Acționează direct pe enzimele țintă ale coagularii - trombina sau factorul Xa - prezentând unele avantaje potențiale:

- administrarea monodoză, fără monitorizarea activității anticoagulante;
- eficacitate similară antivitaminelor K, puține interacțiuni medicamentoase;
- datorită debutului precoce al acțiunii anticoagulante, pot înlocui terapia injectabilă;

Au intrat în uz *dabigatran* (inhibitor direct al trombinei) și *rivaroxaban* și *apixaban* - inhibitori direcți ai factorului Xa^{28,29}. Studiile viitoare vor trebui să probeze utilitatea acestor noi compuși în cazurile cu insuficiență renală și la gravide.

Efectele adverse ale terapiei anticoagulante

Sângerarea. Reprezintă cel mai comun efect advers al terapiei anticoagulante și poate fi clasificată în majoră și minoră, în funcție de criteriile standardizate internaționale. Sângerarea majoră este definită ca sângerare clinic manifestă, cu scăderea hemoglobinei cu 2 g/dl, transfuzarea a cel puțin 2 unități de masă eritocitară, sau sângerarea intracraniană sau în retroperitoneu. Aceasta apare la aproximativ 2% din pacienți, în primele 3 luni de terapie orală cu antivitamine K.

Trombocitopenia indusă de heparină. Se instalează la mai puțin de 1% din pacienți tratați cu heparină sau heparine cu masă moleculară mică^{30,31}, dar poate deveni o complicație serioasă când este acompaniată de recurența tromboembolismului venos sau de dezvoltarea trombozei arteriale.

Osteoporoza indusă de heparină. Osteoporoza poate apărea ca rezultat al tratamentului pe termen lung cu heparină sau cu heparine cu masă moleculară mică - de regulă, după 6 luni.

Hepatotoxicitatea. Heparina sau heparinele cu masă moleculară mică pot produce creșteri ale nivelului plasmatic al transaminazelor, de regulă fără răsunet clinic și cu normalizarea valorilor după întreruperea terapiei.

Este posibil să se trateze unii pacienți cu embolie pulmonară la domiciliu?

Studiile randomizate controlate au arătat că tratamentul trombozei venoase profunde cu heparină cu greutate moleculară mică administrată *per primam* acasă este la fel de sigur ca tratamentul cu heparină nefracționată în spital^{132,33}. Dovada este mai puțin clară pentru pacienți cu embolie pulmonară, dar cel puțin unii dintre acești pacienți pot fi tratați la domiciliu, în condițiile unui status hemodinamic corect³⁴.

Tromboembolismul venos recurent

În timpul tratamentului anticoagulant: analizând rezultatele diverselor studii publicate^{20,21,35} rata de respitalizare pentru recurența tromboembolismului venos după 6 luni de urmărire a fost între 5,3% și 6,4% la pacienții care au avut inițial o tromboză venoasă profundă și între 4,4% și 5,8% la pacienții care au avut inițial embolie pulmonară. Pacienții cu tromboză venoasă profundă simptomatică sau embolie pulmonară au fost tratați inițial 5-10 zile cu heparină, urmată de 3 luni de anticoagulare orală, rata de recidivă în timpul tratamentului anticoagulant nefiind mai mare la pacienții cu embolie pulmonară, decât la pacienții cu tromboză venoasă profundă. Recurența a fost cel mai adesea un nou episod de tromboză venoasă profundă la pacienții care au avut o tromboză venoasă profundă și un nou episod de embolie pulmonară la pacienții care au avut embolie pulmonară în antecedente.

După încetarea tratamentului anticoagulant (studii de cohortă): incidența după 10 ani a recurențelor de tromboembolism venos la pacienții cu embolie pulmonară inițială este de 4,9% după 3 luni, 8% după un an, 22,1% după 5 ani și 29,1-34,5% după 10 ani de follow-up³⁶⁻³⁸. Pacienții au intrat în studiu la sfârșitul tratamentului anticoagulant oral. O primă embolie pulmonară simptomatică conferă un risc relativ de recurență de 2,2 și rămâne un factor de risc independent pentru recurență, după ajustarea altor factori de risc.

Studiile randomizate controlate comparând durate diferite de tratament anticoagulant la pacienții cu embolie pulmonară: durata optimă a tratamentului anticoagulant la pacientul cu embolie pulmonară a fost evaluată în cinci studii³⁹⁻⁴³. Datele sugerează că rata de tromboembolism recurent este mai mare la pacienții care primesc un tratament scurt de 6 săptămâni până la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament prelungit^{40,41,43}. Cu toate acestea, în cele mai multe studii pacienții tratați pentru perioade mai lungi nu au fost urmăriți după încetarea tratamentului și numărul de pacienți cu embolie pulmonară studiată a fost în general mic. Aceste studii sugerează, de asemenea, că rata de tromboembolism venos recurent după întreruperea tratamentului anticoagulant este mai mare la pacienții care au avut inițial embolie pulmonară decât la cei care au avut inițial tromboză venoasă profundă.

Terapia compresivă în profilaxia și tratamentul tromboembolismului venos

Terapia compresivă este recunoscută ca un tratament eficient în gestionarea bolii limfatice și venoase de mii de ani. Până de curând, dovezile de eficacitate s-au bazat pe studii empirice și puține cercetări obiective au fost efectuate. Actualmente, mai multe informații detaliate au fost obținute din serii clinice publicate și studii clinice randomizate controlate⁴⁴⁻⁵¹, iar protocoale terapeutice naționale și internaționale cu privire la tratamentul compresiv au fost publicate de un număr de organisme și societăți⁵²⁻⁵⁸.

Aspectele principale ale terapiei compresive urmăresc *presiunea de compresie și materialul de compresie*. Presiunea de compresie diferă în funcție de metoda de compresie, continuă sau intermitentă. În funcție de poziția corpului și de particularitățile anatomice ale pielii comprimate, o presiune continuă susținută de 60-70 mmHg poate fi considerată ca limita maximă superioară, mai ales peste protuberanțe osoase, la pacienții cu circulație arterială normală⁵⁹⁻⁶¹. În contrast, experimentele cu pompe de compresie intermitentă au demonstrat o creștere a fluxului de sânge arterial, utilizând vârfuri de presiune >120 mmHg pe timp scurt, urmate de intervale de presiune scăzută. Comprimitarea intermitentă nu numai că îmbunătățește fluxul arterial și microcirculația, dar are de asemenea efecte profunde cu privire la eliberarea de mediatori antiinflamatorii, vasoactivi și anticoagulanți^{62-64, 65-67}. Studii randomizate controlate, care dovedesc eficacitatea clinică a compresiei intermitente, există în special pentru indicația de prevenire mecanică a tromboembolismului venos (gradul 1A)⁶⁸⁻⁷⁰ și pentru limfedem (Grad 1B)⁷¹.

Proprietățile elastice ale dispozitivului de compresie joacă un rol crucial în relația dintre presiunea continuă susținută (în repaus) și presiunea în timpul ortostatismului și a mersului pe jos (presiunea de lucru).

Managementul chirurgical al hipertensiunii pulmonare cronice tromboembolice

Trombendarteriectomia a fost propusă pentru prima dată pentru tratamentul HTP cronică embolică în 1956⁷². Deși au fost și încercări anterioare, Allison et al.⁷³ au înregistrat primul succes al „trombendarteriectomiei” pulmonare printr-o sternotomie, folosind hipotermie de suprafață, dar au fost eliminate doar cheagurile proaspete. Cea mai vastă experiență chirurgicală în endarteriectomia pulmonară a fost raportată de la UCSD Medical Center. Braunwald a inaugurat cu această operație, în 1970, experiența UCSD, care se cifrează acum la peste 2300 de cazuri. Intervenția descrisă mai jos, folosind hipotermie profundă și oprire circulatorie, reprezintă procedura standard.

Indicații

Atunci când diagnosticul a fost ferm stabilit, decizia pentru intervenție chirurgicală se face pe baza severității simptomelor și a stării generale a pacientului, vizând scopul hemodinamic - ameliorarea disfuncției ventriculului drept cauzată de hipertensiune pulmonară, obiectivul respirator - îmbunătățirea funcției respiratorii, indiferent de gradul de hipertensiune pulmonară și scopul profilactic - prevenirea extinderii retrograde a obstrucției, care ar putea duce la deteriorarea ulterioară cardio-respiratorie sau la deces⁷⁴.

Majoritatea pacienților care suferă intervenția chirurgicală sunt în clasa III sau clasa IV New York Heart Association (NYHA). Vârstele pacienților pe diverse serii au variat între 7 și 85 ani. Un pacient tipic va avea o rezistență vasculară pulmonară sever crescută (PVR) în repaus, absența unor comorbidități semnificative, fără legătură cu insuficiență cardiacă dreaptă și apariția trombilor cronici pe angiogramă, care par a fi relativ în echilibru cu nivelul PVR măsurat.

Dacă nu a fost implantat anterior, un filtru cav inferior este plasat, de obicei cu mai multe zile înainte de operație. Este important de subliniat faptul că, indiferent de nivelul obstrucției, succesul poate fi asigurat numai în cazul în care sunt eliminate fragmentele de trombi propagate distal.

Tehnica operatorie

Intervenția chirurgicală se realizează bilateral și presupune monitorizare completă prin adăugarea de capnografie, ecocardiografie transesofagiană, electro-encefalografie și oximetrie cerebrală. Abordarea corectă presupune sternotomie mediană, oprire circulatorie, anticoagulare, realizată prin utilizarea de heparină sodică, bypass cardiopulmonar total și răcire, cu menținerea unui gradient de 10° C între sângele arterial și senzorul de temperatură rectal⁷⁵.

Disecția arterelor pulmonare are loc intrapericardic. Incizia arterei pulmonare drepte este prelungită spre lobul inferior, cu eliminarea trombusului existent și găsierea planului de clivaj pentru endarteriectomie. Aceasta reprezintă etapa cea mai importantă a intervenției, de reușita ei depinzând succesul operator. După finalizarea arteriorafiei drepte, se practică endarteriectomia stângă, similară în toate privințele cu cea realizată pe dreapta.

Dopamina este de obicei administrată în doze renale și alți agenți inotropi și vasodilatatori se titrează după cum este necesar, pentru a susține o hemodinamică acceptabilă.

Îngrijirea post-operatorie

Managementul postoperator este esențial pentru succesul acestei intervenții. Toți pacienții sunt ventilați mecanic pentru cel puțin 24 de ore și toți pacienții sunt supuși unei diureze susținute cu scopul de a ajunge la greutatea preoperatorie a pacientului în termen de 24 de ore.

Profilaxia trombozei venoase postoperatorii, cu dispozitive pneumatice de compresie intermitentă, este folosită și utilizarea heparinei subcutanate este începută în seara intervenției. Anticoagularea orală este începută de îndată ce firele de pacing și tuburile de drenaj mediastinal sunt eliminate, cu un INR țintă de 2,5-3.

Pacienții sunt expuși la toate complicațiile asociate cu intervențiile pe cord sau pe plămân (aritmii, atelectazie, infecții ale plăgilor, pneumonie, sângerare mediastinală etc.), dar de asemenea pot dezvolta complicații specifice pentru această intervenție. Acestea includ hipertensiune pulmonară persistentă, reperfuzie pulmonară și tulburări neurologice legate de hipotermie profundă.

Hipertensiunea pulmonară persistentă. Există pacienți la care presiunile din artera pulmonară nu se rezolvă în mod substanțial. Este cazul pacienților cu hipertensiune pulmonară severă, dar cu etiologie echivoc embolică. În ciuda riscului considerabil al endarteriectomiei încercate la acești pacienți,

deoarece transplantul de organe este singura cale alternativă de terapie, intervenția poate fi luată în calcul atunci când este puțin probabil că un pacient va supraviețui până când se găsește un donator.

Fenomenul de reperfuzie. O complicație specifică, apărând într-o oarecare măsură la majoritatea pacienților, este edemul pulmonar localizat sau „fenomenul de reperfuzie”, definit ca o opacitate radiologică văzută în plămâni în termen de 72 de ore de la endarterectomia pulmonară. Una din cauzele frecvente de edem pulmonar de reperfuzie este persistența presiunii mari în artera pulmonară după operație, atunci când endarterectomia completă a fost realizată în anumite zone, dar o mare parte a patului vascular pulmonar rămâne afectată.

Rezultate

Supraviețuirea după endarterectomia pulmonară a fost de 75% la 6 ani sau mai mult. Acest procent depășește rata de supraviețuire după transplant pulmonar simplu sau dublu pentru HTP tromboembolică cronică. Cea mai frecventă complicație după endarterectomia pulmonară este legată de leziunile severe de reperfuzie, apărând istoric la aproximativ 15% din pacienți, dar acum într-un procent mult mai mic (aproximativ 5%). Postoperator, aproape 93% dintre pacienți au fost găsiți a fi în clasa NYHA I sau II, comparativ cu aproximativ 95% din pacienți aflați în clasa NYHA III sau IV preoperator. Din populația activă, 62% dintre pacienții care au fost șomeri înainte de operație au revenit la locul de muncă.

Aceste date par să confirme că endarterectomia pulmonară oferă îmbunătățiri substanțiale în supraviețuire, funcția cardiacă și calitatea vieții.

Provocări viitoare

La majoritatea pacienților, dezvoltarea HTP tromboembolică cronică semnifică un eșec medical, în primul rând în profilaxia și managementul trombozei venoase și, în al doilea rând, în recunoașterea, tratamentul și supravegherea ulterioară a acelor pacienți care dezvoltă o embolie pulmonară acută. Creșterea gradului de conștientizare a prevalenței acestei boli și manifestările sale multiple ar trebui să reducă

probabilitatea ca această tulburare să scape ante-mortem de detectare, chiar și într-o eră în care constrângerile economice influențează din ce în ce mai mult practica clinică.

Concluzii

Heparina nefracționată, heparinele cu greutate moleculară mică și fondaparinux sunt toate opțiuni sigure și eficiente pentru tratamentul inițial anticoagulant, al pacienților stabili clinic, cu embolie pulmonară. Heparinele cu greutate moleculară mică și fondaparinux sunt mai ușor de administrat, dar datele recente au sugerat că utilizarea unei doze fixe de heparină nefracționată poate da rezultate similare la pacienții selectați. La pacienții cu insuficiență renală, heparina nefracționată rămâne cea mai sigură opțiune.

După 3-6 luni de la încetarea tratamentului anticoagulant, rata de tromboembolism venos recurent pare să fie mai mare la pacienții care au avut inițial embolie pulmonară, decât la cei care inițial au avut tromboză venoasă profundă, după cum arată ambele studii de cohortă și cele mai multe studii randomizate controlate. De asemenea, rata de tromboembolism recurent este, în general, mai mare la pacienții care beneficiază de tratamentul de scurtă durată de 6 săptămâni până la 6 luni, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat tratament prelungit.

Pacienții cu un factor de risc reversibil trebuie tratați pentru cel puțin 3 luni și cei cu embolie pulmonară idiopatică ar trebui să primească cel puțin 6 luni de tratament anticoagulant. Deciziile privind perioade mai lungi de tratament ar trebui să fie luate de la caz la caz, în funcție de riscul de recurență și sângerare specifice pentru fiecare pacient.

Hipertensiunea pulmonară cronică cauzată de embolia pulmonară este o condiție care este subrecunoscută și poartă un prognostic nefavorabil. Tratamentul medical este ineficient în prelungirea vieții și, doar tranzitoriu, îmbunătățește simptomele. Singura alternativă terapeutică la trombendarteriectomia pulmonară este transplantul pulmonar. Avantajele trombendarteriectomiei includ o mortalitate mică operatorie și rezultate excelente pe termen lung, fără riscurile asociate cu imunosupresia cronică și cu rejețul cronic. Mortalitatea prin trombendarteriectomie este acum în jur de 4,5%, rezultat în mod clar superior față de transplant, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung. ■

Bibliografie

1. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob G, Comerota A. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(Suppl):454S-545S.
2. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Relation between the time to achieve the lower limit of the APTT therapeutic range and recurrent venous thromboembolism during heparin treatment for deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1997; 157:2562-68.
3. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. The importance of initial heparin treatment on long-term clinical outcomes of antithrombotic therapy: The emerging theme of delayed recurrence. *Arch Intern Med* 1997; 157:2317-21.
4. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975; 17:257-270.
5. Layish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997; 111:218-24.
6. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999; 27:540-4.
7. McDonald IG, Hirsh J, Hale GS, Cade JF, McCarthy RA. Isoproterenol in massive pulmonary embolism: haemodynamic and clinical effects. *Med J Aust* 1968; 2:201-5.
8. Boulain T, Lanotte R, Legras A, Perrotin D. Efficacy of epinephrine therapy in shock complicating pulmonary embolism. *Chest* 1993; 104:300-2.
9. Hopf HB, Flossdorf T, Breulmann M. [Recombinant tissue-type plasminogen activator for the emergency treatment of perioperative life-threatening pulmonary embolism (stage IV). Results in 7 patients]. *Anaesthesist* 1991; 40:309-14.
10. Scheeren TW, Hopf HB, Peters J. [Intraoperative thrombolysis with rt-PA in massive pulmonary embolism during venous thrombectomy]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1994; 29:440-5.
11. Igarashi A, Amagasa S, Yokoo N. [Case of postoperative pulmonary embolism after tonsillectomy in a healthy young woman]. *Masui* 2007; 56:1085-7.
12. Mathru M, Venus B, Smith RA, Shirakawa Y, Sugiura A. Treatment of low cardiac output complicating acute pulmonary hypertension in normovolemic goats. *Crit Care Med* 1986; 14:120-4.
13. Jardin F, Genevray B, Brun-Ney D, Margairaz A. Dobutamine: a hemodynamic evaluation in pulmonary embolism shock. *Crit Care Med* 1985; 13:1009-12.
14. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:130-6.
15. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:130-6.
16. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997; 23:1089-92.
17. surEstagnasie P G, Le Bourdelles L, Mier F, Coste D, Dreyfuss. Use of inhaled nitric oxide to reverse flow through a patent foramen ovale during pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1994; 120:757-9.
18. Lee A, Levine M, Baker R, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-153.

18. Hull R, Pineo G, Brant R, et al. Long-term low-molecular weight heparin versus usual care in proximal vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119:1062-72.
19. Ridker P, Goldhaber S, Danielson E, et al. Long-term low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003; 348:1425-34.
20. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992; 340:873-76.
21. Schulman S, Rhedin A-S, Lindmarker P, et al. *A compa* 2008; 133(Suppl):234S-256S.
22. Prandoni P. Can vitamin k antagonists be replaced ny new anticoagulants?: 3rd Annual Meeting of The Balkan Venous Forum.
23. Buller H, Davidson B, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:867-73.
24. Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695-1702.
25. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901-907.
26. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep-venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001; 345:165-169.
27. Persist Investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg 34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep-vein thrombosis: a phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2004; 2:47-53.
28. The van Gogh Investigators. Idraparinux versus standard therapy for venous thromboembolic disease. *N Engl J Med* 2007; 357:1094-1104.
29. Weitz J, Hirsh J, Samama M. New antithrombotic drugs: American College of Chest Physicians Clinical Practice Guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133(Suppl):234S-256S.
30. Prandoni P. Can vitamin k antagonists be replaced ny new anticoagulants ? : 3rd Annual Meeting of The Balkan Venous Forum.
31. Buller H, Davidson B, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:867-73.
32. Matisse Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695-1702.
33. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, Ockelford PA, Brandjes DP, van der Meer J, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low molecular-weight heparin administered at home. The Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:682-7.
34. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J, Anderson D, Weitz J, et al. A comparison of low molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334:677-81.
35. Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, Gray L, Touchie D, Wells PS. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83:209-11.
36. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002; 88:407-14.
37. Eichinger S, Weltermann A, Minar E, Stain M, Schonauer V, Schneider B, et al. Symptomatic pulmonary embolism and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2004; 164:92-6.
38. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350:2257-64.
39. Schulman S, Lindmarker P, Holmstrom M, Larfars G, Carlsson A, Nicol P, et al. Post-thrombotic syndrome, recurrence and death 10 years after the first episode of venous thromboembolism treated with warfarin for 6 weeks or 6 months. *J Thromb Haemost* 2006; 4:734-42.
40. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003; 139:19-25.
41. Buller HR, Cohen AT, Davidson B, Decousus H, Gallus AS, Gent M, et al. Extended prophylaxis of venous thromboembolism with idraparinux. *N Engl J Med* 2007; 357:1105-12.
42. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999; 340:901-7.
43. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83:416-20.
44. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332:1661-5.
45. Gardon-Mollard C, Ramelet AA. Compression therapy. Paris: Masson; 1999.
46. Wienert V. Die medizinische Kompressionstherapie. Berlin, Wien: Blackwell; 1999.
47. Partsch H, Rabe E, Stemmer R. Compression therapy of the extremities. Paris: Editions Phlébologiques Françaises; 1999.
48. Marinello J. Terapeutica de compresion en patologia venosa y linfatica. Barcelona: Editorial Glosa; 2003.
49. Asmussen PD, Söllner B. Kompressionstherapie. Prinzipien und Praxis. München: Urban & Fischer; 2004.
50. Calne S, Moffatt C. Understanding compression therapy. Position Document of the EWMA Medical Education Partnership LTD; 2003.
51. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JI, Reyna JJ, Overom E, Mokhtee D. Evaluation of therapeutic compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency. *Dermatol Surg* 1999; 25:116-20.
52. Moffatt C. Compression therapy in practice. UK: Wounds; 2007.
53. Mariani F. (Coordinator) Consensus Conference on Compression Therapy. Torino: Ed. Minerva Medica; 2006.
54. Italian College of Phlebology. Guidelines for the diagnosis and therapy of diseases of the veins and lymphatic vessels. Evidence-based report. *Int Angiol* 2005; 24:107-68.
55. Cornu-Thénard A, Benigni, JP, Uhl JF, le Floch E, Rastel D, Moyou-Mogo R et al. Recommendations de la Societé Francaise de Phlébologie sur l'utilisation quotidienne de la thérapeutique compressive. *Phlébologie* 2006; 59:237-44.
56. Wienert V, Gerlach H, Gallenkemper G, Kahle B, Marshall M, Rabe E et al. Leitlinie: Medizinischer Kompressionsstrumpf (MKS). *Phlebologie* 2006; 35:315-20.
57. Wienert V, Partsch H, Gallenkemper G, Gerlach H, Jünger M, Marschall M et al. Leitlinie: Intermittierende pneumatische Kompression (IPK oder AIK) Entwicklungsstufe S2. *Phlebologie* 2005; 34:176-80.
58. Wienert V, Waldermann F, Zabel M, Rabe E, Jünger M, Kahle B et al. Leitlinie: Medizinischer Thromboseprophylaxestrumpf. *Phlebologie* 2004; 33:135-8.
59. Wienert V, Waldermann F, Zabel M, Rabe E, Jünger M. Leitlinie: Phlebologischer Kompressionsverband. *Phlebologie* 2004; 33:131-4.
60. Xakellis GC, Frantz RA, Arteaga M, Meletiou S. Dermal blood flow response to constant pressure in healthy older and younger subjects. *J Gerontol* 1993; 48:M6-9.
61. Schubert V, Fagrell B. Local skin pressure and its effects on skin microcirculation as evaluated by laser-Doppler fluxmetry. *Clin Physiol* 1989; 9:535-45.
62. Abu-Own A, Sommerville K, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Effects of compression and type of bed surface on the microcirculation of the heel. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9:327-34.
63. Dai G, Tsukurov O, Orkin RW, Abbott WM, Kamm RD, Gertler JP. An in vitro cell culture system to study the influence of external pneumatic compression on endothelial function. *J Vasc Surg* 2000; 32:977-87.
64. Chen LE, Liu K, Qi WN, Joneschild E, Tan X, Seaber AV et al. Role of nitric oxide in vasodilation in upstream muscle during intermittent pneumatic compression. *J Appl Physiol* 2002; 92:559-66.
65. Liu K, Chen LE, Seaber AV, Johnson GW, Urbaniak JR. Intermittent pneumatic compression of legs increases microcirculation in distant skeletal muscle. *J Orthop Res* 1999; 17:88-95.
66. Kessler CM, Hirsch DR, Jacobs H, MacDougall R, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression in chronic venous insufficiency favorably affects fibrinolytic potential and platelet activation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7:437-46.
67. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997; 226:306-13.
68. Giddings JC, Morris RJ, Ralis HM, Jennings GM, Davies DA, Woodcock JP. Systemic haemostasis after intermittent pneumatic compression. Clues for the investigation of DVT prophylaxis and travellers thrombosis. *Clin Lab Haematol* 2004; 26:269-73.
69. Kessler CM, Hirsch DR, Jacobs H, MacDougall R, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression in chronic venous insufficiency favorably affects fibrinolytic potential and platelet activation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996; 7:437-46.
70. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 1997; 226:306-13.
71. Giddings JC, Morris RJ, Ralis HM, Jennings GM, Davies DA, Woodcock JP. Systemic haemostasis after intermittent pneumatic compression. Clues for the investigation of DVT prophylaxis and travellers thrombosis. *Clin Lab Haematol* 2004; 26:269-73.
72. Koksál C, Bozkurt AK. Combination of hydrocolloid dressing and medical compression stockings versus Unna's boot for the treatment of venous leg ulcers. *Swiss Med Wkly* 2003; 133:364-8.
73. Hollister LE, Cull VL. The syndrome of chronic thromboembolism of the major pulmonary arteries. *Am J Med* 1956; 21:312-320
74. Allison PR, Dunnill MS, Marshall R. Pulmonary embolism. *Thorax* 1960; 15:273-283.
75. Moser KM, Houk VN, Jones RC, Hufnagel CC. Chronic, massive thrombotic obstruction of the pulmonary arteries: analysis of four operated cases. *Circulation* 1965; 32:377-385.
76. Winkler MH Rohrer CH, Ratty SC, et al. Perfusion techniques of profound hypothermia and circulatory arrest for pulmonary thromboendarterectomy. *J Extracorp Technol* 1990; 22:57-60.