



Препоръки за профилактика и лечение на тромбозите в детската възраст при вродени сърдечни малформации

Е. Левунлиева

*Клиника по педиатрия и детска кардиология
Национална Кардиологична Болница*



Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION



American
Heart
Association®

Prevention and Treatment of Thrombosis in Pediatric and Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association

Therese M. Giglia, M. Patricia Massicotte, James S. Tweddell, Robyn J. Barst, Mary Bauman, Christopher C. Erickson, Timothy F. Feltes, Elyse Foster, Kathleen Hinoki, Rebecca N. Ichord, Jacqueline Kreutzer, Brian W. McCrindle, Jane W. Newburger, Sarah Tabbutt, Jane L. Todd and Catherine L. Webb

Circulation. 2013;128:2622-2703; originally published online November 13, 2013;
doi: 10.1161/01.cir.0000436140.77832.7a

Класове на препоръките	Дефиниция	Препоръки за употреба
Клас I	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура е благоприятно(а), полезно(а), ефективно(а).	Препоръчва се/ показано(а) е
Клас II	Противоречиви доказателства и/или разнопосочност на мненията относно полезността/ефикасността на дадено лечение или процедура.	
<i>Клас IIa</i>	<i>Тежестта на доказателствата/мненията е в полза на полезността/ефикасността.</i>	Трябва да се вземе предвид
<i>Клас IIb</i>	<i>Полезността/ефикасността е по-слабо подкрепена от доказателства/мнения.</i>	Може да се вземе предвид
Клас III	Доказателства и/или общо съгласие, че дадено лечение или процедура не е полезно(а)/ефективно(а), а в някои случаи може да бъде увреждащо(а)	Не се препоръчва

Антитромботични медикаменти и фибринолитици

Нефракциониран хепарин (УФН)

- Потенцира инхибицията на ф. XIIa, XIa, Xa, IXa, IIa от антитромбина
- Противопоказания: НIT
- Дозирание: възраст под 12 месеца – 28 Е/кг/ч, ≥ 12 месеца – 20 Е/кг/ч, ниска доза – 10-15 Е/кг/ч
- Контролирани показатели: анти ф. Xa. Таргетно ниво 0,35-0,7 Е/мл. При невъзможност за изследване на този показател – удължаване на aPTT 1,5 до 3 пъти спрямо изходното.
- Мониторинг – на всеки 24 часа.

Нискомолекулен хепарин (LMWH)

- Действие както на нефракционирания хепарин, но с по-голямо потискане на ф.Ха
- Противопоказания: висок риск от кървене. Спиране – 24 часа преди инвазивна процедура. Бъбречна недостатъчност.
- Дозата се титрира до таргетно ниво на LMWH (анти ф.Ха) 0,5-1 Е/мл
- Странични ефекти: хеморагии 4,8-8,1%

Енохарарин (Clexane)

- Приложение – през 12 часа
- Доза – под 2 месеца – 1,5 мг/кг/доза, над 2 месеца – 1 мг/кг/доза. При новородени могат да бъдат неомходими по-високи дози за бързо постигане на таргетни нива.
- Мониторинг – изследване на анти-ф. Ха 4 до 6 часа след приложението на дозата.

Антагонисти на витамин К (Витамин К антагонисти, ВКА)

- Потискат гама-карбоксилирането на витамин К-зависимите фактори II, VII, IX, X и протеин C, S и Z.
- Насищаща доза – 0,2 мг/кг/24 часа, след това 0,1 мг/кг/24 часа.
- Поддържаща доза – индивидуализирано титриране според INR
- Таргетен INR – 2-3, при механична митрална клапа – 2,5-3,5
- Контрол на INR – ежедневен до постигане на терапевтичен ефект, след това – минимум 1-месечен интервал на контрол

Антиагрегантни медикаменти

Aspirin

- Потискане на активността на COX-1 и COX-2
- Необратимо инхибиране на тромбоцитите
- Тромбопрофилактика при стентове, шънтови операции (Блелок-Таусиг, Норууд, Глен, Фонтан), клапни протези – биопротези, механични протези (в добавка към ВКА при повишен риск от тромбози), болест на Кавазаки
- Доза – ниска доза 1-5 мг/кг/24 часа, максимална доза 81-325 мг/24 часа. В острата фаза на болест на Кавазаки – 80-100 мг/кг/24 ч, след това 3-5 мг/кг/24 ч в продължение на 6-8 седмици

Антиагрегантни медикаменти

Clopidogrel

- Потискане на ADP-зависимата агрегация на тромбоцитите. Няма ефект върху метаболизма на арахидоновата киселина
- Показания – недостатъчност на антиагрегантната терапия при определени ситуации, варицела или 1 седмица преди и 6 седмици след ваксинация за варицела вместо аспирин
- Доза – 0,2-1 мг/кг/24 ч

Антиагрегантни медикаменти

Abciximab (ReoPro)

- Инхибитор на гликопротеин IIb/IIIa
- Моноклонално антитяло; потиска свързването на фибриногена с ф.vW
- Показание – болест на Кавазаки в добавка към стандартната терапия
- Доза – 0,25 мг/кг и.в. болус, последвано от 0,125 мкг/кг/мин
- Странични ефекти – кървене, хипотония, гадене, повръщане, световъртеж, дразнене на мястото на апликация

Фибринолитици

Alteplase (Actilise)

- Конвертира плазминогена до плазмин. Плазминът разгражда фибрина и фибриногена
- Доза
 - системно приложение при някои артериални тромбози, белодробен тромбоемболизъм (БТЕ), ДВТ: 0,5 мг/кг/ч и.в. за 6 часа или 0,1-0,3 мг/кг/час за 12-24 часа (при тромбоза на клапни протези) или 0,03-0,06 мг/кг/мин (максимално 2 мг/час) за 12-48 часа.
 - Локално приложение (catheter directed) – 0,025 мг/кг/час или 0,5-2 мг/час на всеки 12-24 часа
 - При коронарна тромбоза - 0,1-0,6 (обичайно 0,5) мг/кг/час за 6 часа или 0,2 мг/кг (максимално 15 мг) /последвано от 0,75 мг/кг за 30 минути (максимално 50 мг), последвано от 0,5 мг/кг за 60 минути (максимално 35 мг). Максимална обща доза 100 мг

Промени в хемостазните фактори при деца с ВСМ

- Коагулационни протеини
 - Понижение на ф. II, V, VII, VIII, IX, X и фибриноген
 - Понижение на ф. VIII
- Инхибитори на коагулацията: понижение на протеин C и S и антитромбина
- **Повишено ниво на ф. VIII и понижено ниво на протеин C след Фонтан-операция**
- Фибринолитични протеини: понижен плазминоген
- Протромботични генетични фактори: ф. V Leiden протромбинов ген 20120

Профилактика на тромбози, свързани с централни венозни пътища (ЦВП)

- **Клас I**

- Отстраняване на ЦВП веднага, след като нуждата от него отпадне (възможно най-рано). Ежедневна оценка на нуждата от всеки ЦВП (*ниво на доказателствата C*)

Профилактика на тромбози, свързани с централни венозни пътища (ЦВП) (2)

- **Клас IIa**

- Отстраняване на ЦВП при установяване на тромб (*ниво на доказателствата C*). Отчитане на риска от емболизация при такова решение. Контрол на тромба със серийни образни изследвания
- Антикоагулация при документирана остра венозна тромбоза, свързана с ЦВП, ако няма противопоказания. Отчитане на симптоматиката и големината на тромба (*ниво на доказателствата B*)

Профилактика на тромбози, свързани с централни венозни пътища (ЦВП) (3)

- **Клас IIb**

- При кърмачета и деца с ЦВП и еднокамерна циркулация приложение на ниска доза Хепарин до отстраняването на пътя (*ниво на доказателствата C*)
- При деца и кърмачета с ВСМ и ЦВП при наличие на бактериемия или рискове от хиперкоагулация приложение на ниска доза Хепарин до отстраняването на пътя (*ниво на доказателствата C*)

Препоръки за поведение при БТЕ при деца с ВСМ

- **Клас I**

- При кърмачетата и децата с БТЕ и ВСМ, които са клинично стабилни, антикоагулантно лечение според препоръките за лечение на дълбока венозна тромбоза, публикувани в *Chest (2008)* (ниво на доказателствата B)

Препоръки за поведение при БТЕ при деца с ВСМ

- **Клас IIa**

- При кърмачетата и децата с БТЕ и ВСМ в животозастваващо състояние (кардиогенен шок, респираторен дистрес, хипотония, хипоксия, лактацидоза и положителни рентгенови данни за БТЕ) отстраняване на тромба чрез **тромболиза, еромбектомия или имплантиране на стент** (*ниво на доказателствата C*)

Препоръки за имплантиране на вена сава филтър (VCF) при деца с ВСМ и БТЕ

- **Клас I**

- Поставяне на VCF при деца с ВСМ и БТЕ, при които са налице противопоказания за антикоагулация или е налице емболизъм на фона на антикоагулантна терапия (*ниво на доказателствата C*).

Препоръки за профилактика на тромбози при системно-пулмонални шънтове (СПШ), каво-пулмонални анастомози

- **Клас I**

- Дългосрочно приложение на Аспирин в ниска доза за профилактика на тромбоза на РТФЕ шънтове при липса на повишен риск от кървене (*ниво на доказателствата B*).

Препоръки за профилактика на тромбози при системно-пулмонални шънтове (СПШ), каво-пулмонални анастомози (2)

• Клас IIa

- Продължителна инфузия на **Хепарин в ниска доза** в ранния следоперативен период след поставяне на СПШ, когато няма риск от хирургично кървене (*ниво на доказателствата C*)
- **Системната хепаринизация** в ранния следоперативен период след поставяне на РТФЕ шънт при **повишен риск от тромбоза** (*ниво на доказателствата C*)

Препоръки за профилактика на тромбози при системно-пулмонални шънтове (СПШ), каво-пулмонални анастомози (3)

• Клас IIa

- Незабавна намеса при данни за остра тромбоза на СПШ. Начално поведение:
 - Системна антикоагулация с и.в. болус Хепарин (50-100 Е/кг), последвано от постоянна инфузия на Хепарин
 - Повишаване на артериалното налягане (и. в. фенилефрин или адреналин) с цел подобряване на кръвотока през шънта
 - Интубация, механична вентилация и невро-мускулна блокада с цел увеличаване на доставянето на кислород и намаляване кислородната консумация.

(ниво на доказателствата C)

Да се имат предвид спешна катетеризация с мануално третиране на тромбозата, хирургична ревизия или

ЕОМО

Препоръки за профилактика на тромбози при системно-пулмонални шънтове (СПШ), каво-пулмонални анастомози (4)

- **Клас IIb**

- Комбинирана антикоагулантна плюс антиагрегантна терапия (напр. LMWH плюс аспирин в ниска доза или клопидогрел) при кърмачета, деца и юноши с трайно повишен риск от тромбоза (напр. стентиран шънт или състояния с хиперкоагулация) (*ниво на доказателствата C*)

Профилактика на тромбози при оперирани пациенти с еднокамерна циркулация (ПЕЦ)

• Клас I

– Оценка за анатомични и хемодинамични рискови фактори за тромбообразуване:

- Класически Фонтан
- Билатерална каво-пулмонална анастомоза
- Хипопластична камера със стаза на кръвотока
- Сляпа завършващ чукан на белодробната артерия
- Анамнеза за предхождаща тромбоза
- ПГЕ
- Персистиращи плеврални изливи
- Продължителна имобилизация
- Камерна дисфункция
- Аритмии
- Наличие на тромбогенен чужд материал
- Фенестрация
- Кавашима операция
- Тромбофилия

Отстраняване и свеждане до минимум на коригируемите рискови фактори
(ниво на доказателствата B)

Профилактика на тромбози при оперирани пациенти с еднокамерна циркулация (ПЕЦ)(2)

- **Клас I**

- Редовно проследяване и контрол на хемодинамичните и анатомични фактори за тромбози (те се променят във времето) *(ниво на доказателствата C)*
- Периодична ТТЕ за откриване на тромби като част от рутинното проследяване *(ниво на доказателствата C)*

Профилактика на тромбози при оперирани пациенти с еднокамерна циркулация (ПЕЦ) (3)

• Клас IIa

- Потвърждаването с ТЕЕ, ЯМР, КТ, КТ ангиография, белодробна перфузионна сцинтиграфия или венография/ангиография при клинични или ТТЕ съмнения за тромбоза (*ниво на доказателствата C*)
- Провеждане на дългосрочна антиагрегантна терапия след Фонтан тип операция (*ниво на доказателствата C*)
- Започване на антитромботична терапия, преминаване от антиагрегантна към антикоагулантна терапия или повишване на таргетните нива на терапията при поява на анатомични или хемодинамични рискови фактори във всеки етап на еднокамерна корекция (*ниво на*

Препоръки за профилактика на тромбози при оперирани пациенти с еднокамерна циркулация (ПЕЦ) (4)

• Клас IIb

- Дългосрочна антиагрегантна профилактика при кърмачета и деца след Глен-анастомоза (*ниво на доказателствата C*)
- Профилактика с ВКА или LMWH в продължение на 3 до 12 месеца след Фонтан (*ниво на доказателствата C*)

Профилактика на тромбози при оперирани пациенти с еднокамерна циркулация (ПЕЦ)

(5) NB!

- **Клас IIb показания**

- Дългосрочна терапия с ВКА след операция тип Фонтан при пациенти с анатомични и хемодинамични рискови фактори (*ниво на доказателствата C*)
- Започване на антитромботична терапия, преминаване от антиагрегантна към антикоагулантна терапия или повишване на таргетните нива на терапията **при юноши и възрастни след операция тип Фонтан** (*ниво на доказателствата C*)

Антикоагулантна терапия при клапни протези

- **Клас I показания**

- ВКА след аортно клапно протезиране (АКП) с механична клапа с две пластини или протеза Medtronic Hall. Таргетен INR – 2,0-3,0. Таргетен INR при наличие на рискови фактори – 2,5-3,5. *(ниво на доказателствата C)*
- ВКА след АКП с протеза тип Starr-Edwards или механична протеза с диск (с изключение на Medtronic Hall) при пациенти без рискови фактори с таргетен INR – 2,5-3,5. *(ниво на доказателствата C)*
- ВКА след митрално клапно протезиране (МКП) с каквато и да е механична протеза. Таргетен INR – 2,5-3,5. *(ниво на доказателствата C)*
- Аспирин в ниска доза след АКП или МКП с биологична клапа протеза (при липса на рискови фактори) *(ниво на доказателствата C)*

Антикоагулантна терапия при клапни протези (2)

• Клас I показания

- ВКА след АКП с биологична протеза при наличие на рискови фактори. Таргетен INR – 2,0-3,0. *(ниво на доказателствата C)*
- ВКА след МКП с биологична протеза при наличие на рискови фактори. Таргетен INR – 2,0-3,0. *(ниво на доказателствата C)*
- Ниска доза аспирин при пациентите след МКП или АКП, които не могат да вземат ВКА. *(ниво на доказателствата C)*
- Данните за деца за комбинацията аспирин-ВКА в терапевтична доза при пациенти с механични протези и биологични клапи с рискови фактори са ограничени.

Антикоагулантна терапия при клапни протези (3)

• Клас IIa показания

- ВКА с таргетен INR от 2,5 до 3,5 през първите 3 месеца след АКП с механична протеза (*ниво на доказателствата C*)
- ВКА с таргетен INR от 2,0 до 3,0 през първите 3 месеца след АКП или МКП при пациенти с биологични протези без рискови фактори (*ниво на доказателствата C*)
- Без антикоагулация след протезиране на пулмоналната клапа с биологична протеза (*ниво на доказателствата C*)
- ВКА с таргетен INR от 2,0 до 3,0 в продължение на 3 до 6 месеца след протезиране на трикуспидалната клапа с биологична протеза (със или без нарушена деснокамерна функция) (*ниво на доказателствата C*)
- Доживотно Аспирин в ниска доза след протезиране на трикуспидалната клапа с биологична протеза (*ниво на доказателствата C*)

Антикоагулантна терапия при клапни протези (4)

- **Клас IIb показания**

- Дългосрочно приложение на ВКА с таргетен INR от 2,0 до 3,0 след протезиране на трикуспидалната клапа с биологична протеза при намалена деснокамерна функция или наличие на рискови фактори (*ниво на доказателствата C*).

Рискови фактори:

- анамнеза за тромбоемболизъм,
- дисфункция на системната камера или
- Хиперкоагулация.

Антикоагулантна терапия при предсърдни аритмии

• Клас I

- Възстановяване на синусов ритъм при деца с IART (вкл. предсърдно трептене) или предсърдно мъждене със сигурни данни за продължителност < 48 часа. Не е необходима ТЕЕ (*ниво на доказателствата B*).
- ЕхоКГ оценка за интракардиални тромби или спонтанен контраст при деца с IART (вкл. предсърдно трептене) или предсърдно мъждене с вероятна продължителност > 48 часа. ТЕЕ при несигурен резултат от ТТЕ. При хемодинамично стабилни пациенти с установен тромб антикоагулация с ВКА с таргетен INR 2,0-3,0 за 4 седмици преди кардиоверзиото (*ниво на*

Антикоагулантна терапия при предсърдни аритмии

- **Клас I**

- Дългосрочна антикоагулация с ВКА с таргетен INR 2,0-3,0 при деца без противопоказания с анамнеза за рецидивиращо предсърдно мъждене и инсулт или сърдечна недостатъчност (ниво на доказателствата B).
- Дългосрочно приложение на Аспирин при анамнеза за рецидивиращо предсърдно мъждене и инсулт или сърдечна недостатъчност с противопоказания за ВКА (ниво на доказателствата C)

Антикоагулантна терапия при предсърдни аритмии

- **Клас IIb**

- Дългосрочна антикоагулация с ВКА с таргетен INR 2,0-3,0 при деца с рефрактерни IART (ниво на доказателствата C).

Антикоагулантна терапия при пейсмейкъри и кардиовертер-дефибрилатори

- **Клас IIa**

- Дългосрочна антикоагулация с ВКА при пациенти с дясно-ляв шънт и необходимост от трансвенозна система за електростимулация (ниво на доказателствата C)

Антикоагулантна терапия при пейсмейкъри и кардиовертер-дефибрилатори

• Клас IIb

- Нетрансвенозна система за електростимулация при малки деца в зависимост от типа и броя на електродите (*ниво на доказателствата C*)
- При деца на антикоагулантна терапия с ВКА с терапевтичен INR имплантиране на устройството с продължаване на ВКА в същата или намалена доза, без временно преминаване към хепарин (*ниво на доказателствата B*)
- Дългосрочна антикоагулация с ВКА при пациенти с трансвенозна система за електростимулация и интракардиален пьаво-

Антикоагулация при дилатативни и възпалителни кардиомиопатии

- **Клас I**

- TTE оценка за интракардиални тромби при началната оценка и проследяването на пациентите с дилатативна или възпалителна кардиомиопатия (ниво на доказателствата B).
- Допълнителни образни изследвания, включително TEE, при пациенти с емболизъм, без TTE данни за наличие на тромби, или при лош EchoКГ прозорец при TTE (ниво на доказателствата B).

Антикоагулация при дилатативни и възпалителни кардиомиопатии

- **Клас I**

- Системна антикоагулация в продължение най-малко на три месеца при пациенти с тромби (ниво на доказателствата B).
- Тромболиза или хирургична тромбектомия при пациенти с тромби, предизвикващи значими хемодинамични нарушения (обструкция на кръвотока със симптоматика, нарушаване на клапна функция), или с висок риск от емболизация (недобре прикрепен или подвижен тромб, тромб в зона на голям кръвоток) (ниво на доказателствата B).

Антикоагулация при дилатативни и възпалителни кардиомиопатии

- **Клас IIa**

- Системна антикоагулантна терапия при пациенти с кардиомиопатии с аритмии, анамнеза за тромби/емболии, тромбофилия, намалена SF $\leq 10\%$ или EF $\leq 25\%$ (ниво на доказателствата B).

Антикоагулация при дилатативни и възпалителни кардиомиопатии

• Клас IIb

- Системна антикоагулация (ВКА със или без Аспирин) (INR – 2,0-3,0) в продължение на 3 месеца при пациенти с SF \leq 20% или EF \leq 45% (ниво на доказателствата B).
- UFH при пациенти, които не толерират пероралната терапия. При по-млади – LMWH (ниво на доказателствата B).
- Изследване за тромбофилия при доказани тромби (ниво на доказателствата C).
- При персистиране на индикациите продължаване на антитромботичната терапия над 3 месеца (ниво на доказателствата C).

Процедурна антикоагулация при сърдечна катетеризация

- **Клас I**

- При сърдечна катетеризация с артериален достъп и.в. болус UFH в доза 100 U/kg (максимална доза 5000 U) (ниво на доказателствата B).
- Контрол на антикоагулацията по време на сърдечната катетеризация чрез определяне на АСТ 1 час след приложението на дозата и на всеки половин час при по-дълги процедури. Допълнителни дози от 50-100 U/kg хепарин за поддържане на АСТ > 200 сек (ниво на доказателствата C).

Процедурна антикоагулация при сърдечна катетеризация

- **Клас IIa**

- При сърдечна катетеризация с венозен достъп (при наличие на дясно-ляв шънт), ако процедурата е интервенционална или се очаква да бъде продължителна – болус UFH 100 U/kg (максимална доза 5000 U) (ниво на доказателствата C).

Свързани с катетеризация съдови тромбози

- **Клас I**

- Първоначално венозно UFH в продължение на 12-48 часа при пациенти с липса на пулс на долен крайник и данни за исхемия на крайника (ниво на доказателствата B).

- Индивидуализиране на продължителността на терапията според степента на нарушението на перфузията (ниво на доказателствата C).

- Консултация с хирург, ако исхемията на крайника персистира въпреки приложението на хепарин (ниво на доказателствата C)

Свързани с катетеризация съдови тромбози

- **Клас IIa**

- Фибринолиза, ако исхемията на крайника персистира след терапевтичната хепаринизация (ниво на доказателствата C).
- Съдово ултразвуково изследване за потвърждаване на диагнозата преди началото на фибринолизата (ниво на доказателствата C).

- **Клас IIb**

- Хирургична или транскатетърна интервенция, ако тромбозата е противопоказана или е налице заплаха от загуба на крайника (ниво на доказателствата C).

Антитромботична терапия при болест на Кавасаки

- **Клас I**

- Дългосрочно приложение на Аспирин в ниска доза при пациенти с персистиращо коронарно засягане (ниво на доказателствата C)

Антитромботична терапия при болест на Кавазаки

- **Клас IIa**

- Ниска доза Аспирин в комбинация с ВКА (INR – 2,0-3,0) при пациенти с гигантски аневризми (≥ 8 mm) със или без стенози (ниво на доказателствата B)
- Ниска доза Аспирин в комбинация с LMWH при пациенти с гигантски аневризми (≥ 8 mm) със или без стенози със затруднено дозиране на ВКА (ниво на доказателствата C)

Лечение на коронарните тромбози при деца с болест на Кавасаки

- **Клас I**

- Тромболиза или при достатъчно големи пациенти механично възстановяване на коронарния кръвоток при сърдечна катетеризация при коронарна тромбоза с налична или заплашваща оклузия на артералния лумен (ниво на доказателствата C)
- Приложение на фибринолитичните средства в комбинация с Аспирин в ниска доза и Хепарин в ниска доза (ниво на доказателствата C).

Лечение на коронарните тромбози при деца с болест на Кавасаки

- **Клас IIb**

- Комбинация от фибринолиза с редуцирана доза и абсѝхѝтаб при коронарна тромбоза при пациенти с висок риск от оклузия (ниво на доказателствата C).
- Абсѝхѝтаб вместо фибринолиза при малки пристенни коронарни тромби (без непосредствена заплаха от оклузия), новооткрити при редовния ЕхоКГ контрол в ранната фаза на болестта на Кавасаки (ниво на доказателствата C).