

42

Acute Pulmonary Embolism

Page | 1

KENNETH V. LEEPER, JR. AND MICHAEL STERLING

Thuyên tắc phổi cấp

Bản Dịch của Bác Sĩ Trần Minh Thành- Khoa HSTC-CD
Bệnh Viện Đa Khoa Tỉnh Khánh Hòa

XỬ TRÍ THUYỀN TẮC PHỔI CẤP

Heparin Không Phân Đoạn Và Heparin Trọng Lượng Phân Tử Thấp

Heparin hoạt động bằng cách liên kết với antithrombin chống đông máu tự nhiên, do đó làm tăng tốc độ bất hoạt của thrombin bởi antithrombin và một số yếu tố đông máu được hoạt hóa khác. Cơ chế hoạt động này sẽ ngăn cản tiến triển của huyết khối. UFH thường được dùng: một liều bolus ban đầu, sau đó là truyền tĩnh mạch liên tục. Do sự khác biệt lớn giữa các cá thể trong việc gắn kết heparin với protein huyết tương, nên điều chỉnh liều truyền theo kết quả của aPTT hoặc anti-Xa

¹⁵⁵ Hiệu quả của liệu pháp heparin phụ thuộc phần lớn vào việc trong vòng 24 giờ đầu điều trị đạt được mức điều trị mục tiêu của heparin. Mức điều trị quan trọng của heparin là 1,5 lần giá trị kiểm soát nền aPTT hoặc giới hạn trên của giới hạn bình thường aPTT. Mức độ chống đông máu này được kỳ vọng tương ứng với nồng độ heparin trong máu từ 0,2 đến 0,4 U / mL bằng xét nghiệm chuẩn độ protamine sulfat và 0,3 đến 0,6 bằng xét nghiệm kháng Xa.¹⁵⁷ Nếu chọn UFH tiêm tĩnh mạch, liều bolus ban đầu là 80 U / kg hoặc 5000 U, sau đó nên truyền 18 U / kg mỗi giờ hoặc 1300 U / h, với mục tiêu nhanh chóng đạt được và duy trì aPTT ở mức tương ứng với nồng độ heparin điều trị. Các phác đồ điều trị UFH tiêm dưới da liều cố định và được theo dõi sát có sẵn và là lựa chọn thay thế có thể chấp nhận được.^{154,156}

Heparin trọng lượng phân tử thấp (LMWHs) có nhiều ưu điểm hơn UFH. LMWHs có sinh khả dụng lớn hơn, có thể được dùng bằng cách tiêm dưới da một hoặc hai lần một ngày và có thời gian tác dụng chống đông máu lâu hơn. Giảm nguy cơ loãng xương và giảm nguy cơ giảm tiểu cầu qua trung gian miễn dịch.¹⁵⁸ Có thể sử dụng liều LMWH cố định và không cần theo dõi bằng các xét nghiệm ngoại trừ các trường hợp lâm sàng như béo phì, nhẹ cân (<40 kg), mang thai và suy thận.¹⁵⁹ Các thử nghiệm so sánh giữa LMWH và UFH chứng minh rằng LMWH ít nhất cũng hiệu quả và an toàn như UFH, và không có sự khác biệt đáng kể về các biến cố huyết

khởi tắc mạch tái phát, chảy máu nhiều hoặc nguy cơ tử vong giữa hai loại heparin.¹⁶⁰

Thận trọng khi dùng LMWH ở bệnh nhân suy thận. LMWH được thanh thải chủ yếu qua thận. Do đó nên theo dõi anti-Xa ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Nếu độ thanh thải creatinin dưới 30 mL / phút, nên sử dụng UFH.¹⁶¹

LMWH có tỷ lệ giảm tiêu cầu do heparin (HIT) thấp hơn đáng kể, tuy nhiên HIT vẫn có thể xảy ra khi tiếp xúc với LMWH. Do đó LMWH không phải là thuốc thay thế thuốc chống đông máu cho bệnh nhân HIT cần điều trị dự phòng VTE hoặc điều trị huyết khối.¹⁶²

LMWH có thể được sử dụng một cách an toàn ở bệnh nhân ngoại trú. Điều này đã dẫn đến sự phát triển của các chương trình trong đó bệnh nhân PE ổn định về mặt lâm sàng được điều trị tại nhà, với chi phí tiết kiệm đáng kể.¹⁶³ Một thử nghiệm ngẫu nhiên quốc tế so sánh điều trị ngoại trú và nội trú (cả hai đều sử dụng enoxaparin LMWH làm liệu pháp ban đầu) của bệnh nhân nguy cơ thấp với PE cấp tính và kết luận rằng điều trị ngoại trú không thua kém điều trị nội trú.¹⁶⁴

Thuốc Chống Đông Đường Uống Thế Hệ Mới

Một thế hệ thuốc chống đông máu mới đang nổi lên với những ưu điểm đầy hứa hẹn so với liệu pháp hiện tại. Những loại thuốc này có tác dụng đối với các bước chuyên biệt của quá trình đông máu. Các tác nhân này được dùng bằng đường uống và không cần theo dõi huyết học. Thuốc ức chế thrombin trực tiếp dabigatran và thuốc ức chế yếu tố Xa: rivaroxaban, apixaban, và edoxaban hiện đã được chấp thuận ở Hoa Kỳ để điều trị DVT hoặc PE. Rivaroxaban đã được chứng minh là có hiệu quả như warfarin.^{15,167} Một nhược điểm lớn đối với các thuốc ức chế yếu tố Xa là hiện tại không có chất đối kháng cụ thể nào.¹⁶⁸ Idarucizumab, một đoạn kháng thể đơn dòng được nhân bản hóa, hiện có sẵn ở Hoa Kỳ như một chất đối kháng đối với dabigatran. Andexanet alfa, một chất bẫy chống Xa, hiện đang được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) xem xét.¹⁶⁹

Thời Gian Điều Trị Chống Đông Máu

Một bệnh nhân có hiện cổ huyết khối tắc mạch đầu tiên xảy ra trong bối cảnh các yếu tố nguy cơ có thể hồi phục, chẳng hạn như bất động, phẫu thuật hoặc chấn thương, nên điều trị bằng warfarin trong ít nhất 3 tháng. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát được quan sát thấy trong hai nghiên cứu so sánh điều trị chống đông máu 3 tháng so với 6 tháng ở những bệnh nhân có biến cố đầu tiên không rõ nguyên nhân. Sự cân nhắc của việc kéo dài thời gian chống đông nên được tái đánh giá tại thời điểm đó.¹⁷⁰

Các hướng dẫn ACCP hiện tại khuyến cáo rằng tất cả bệnh nhân unprovoked PE nên được đánh giá lợi ích-nguy cơ để xác định xem có cần điều trị lâu dài hay không (grade 1C).¹⁷⁰ Khuyến cáo điều trị kéo dài cho những bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ chảy máu và có thể theo dõi sát tình trạng chống đông máu chính xác (grade 1A). Những bệnh nhân có PE và có sẵn các yếu tố nguy cơ không thể phục hồi, chẳng hạn như thiếu hụt antithrombin III, protein S và C, đột biến yếu tố

V Leiden, hoặc sự hiện diện của kháng thể kháng phospholipid, nên được điều trị kháng đông kéo dài.

Điều Trị Tiêu Sợi Huyết

Mục tiêu của điều trị Tiêu Sợi huyết, bằng cách đẩy nhanh quá trình chuyển đổi plasminogen thành plasmin, là thúc đẩy quá trình ly giải cục máu đông và giảm tải thất phải bằng cách giảm tắc nghẽn mạch phổi. Điều trị Tiêu Sợi Huyết đã chứng tỏ tác dụng mạch phổi được giải quyết nhanh hơn với sự cải thiện huyết động RV trong vòng 2 giờ sau khi bắt đầu truyền. Tuy nhiên, vẫn còn tranh cãi về việc liệu việc giảm tải thất phải bằng liệu pháp tiêu sợi huyết có liên quan đến việc cải thiện tỷ lệ tử vong hay không. Trong các thử nghiệm Tiêu Sợi Huyết lớn hơn, streptokinase và urokinase được so sánh với heparin đơn độc ở tốc độ truyền tương ứng là 24 và 12 giờ. Các nghiên cứu này đã chứng minh sự tái tưới máu nhanh chóng của mạch máu phổi, giảm tắc mạch máu phổi và không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong khi so sánh với heparin.^{173,174}

Page | 3

Hiện tại ba loại thuốc Tiêu Sợi Huyết đã được FDA chấp thuận ở Hoa Kỳ cho PE cấp tính: streptokinase, urokinase và alteplase. Streptokinase và urokinase là những thuốc không chọn lọc kích hoạt cả plasminogen liên kết trong tuần hoàn và cục máu đông. Cả hai thuốc này đều có những hạn chế đáng kể: streptokinase có tính kháng nguyên và có thể gây tụt huyết áp. Alteplase (kích hoạt plasminogen mô [tPA]) đặc hiệu với fibrin và là thuốc Tiêu Sợi Huyết được lựa chọn để xử trí PE.^{175,176}

Các khuyến cáo chính của ACCP hiện tại về việc sử dụng điều trị Tiêu Sợi Huyết trong PE cấp được trình bày ở đây.^{170,177}

1. Ở những bệnh nhân có PE cấp liên quan đến tụt huyết áp (ví dụ, huyết áp tâm thu <90 mm Hg) không có nguy cơ chảy máu cao, chúng tôi đề nghị điều trị tiêu sợi huyết toàn thân thay vì không điều trị như vậy (grade 2B).
2. Ở hầu hết các bệnh nhân PE cấp tính không liên quan đến tụt huyết áp, chúng tôi khuyến cáo không nên điều trị bằng Tiêu sợi huyết toàn thân (grade 1B).
3. Ở một số bệnh nhân PE cấp tính được chọn lọc có tình trạng xấu đi sau khi bắt đầu điều trị chống đông máu nhưng vẫn chưa tiến triển tụt huyết áp và có nguy cơ chảy máu thấp, chúng tôi đề nghị điều trị tiêu sợi huyết toàn thân thay vì không điều trị như vậy (grade 2C quality evidence).
4. Khi sử dụng thuốc tiêu sợi huyết, chúng tôi đề nghị thời gian truyền ngắn (ví dụ, truyền 2 giờ) (grade 2C—weak recommendation [suggestion]/low-quality or very-low-quality evidence).
5. Ở những bệnh nhân PE cấp tính khi sử dụng thuốc tiêu sợi huyết, chúng tôi đề nghị truyền qua tĩnh mạch ngoại vi. Việc dùng đường truyền trung tâm được cho là không cần thiết (grade 2C—weak recommendation [suggestion]/low-quality or very-low-quality evidence).

Tỷ lệ xuất huyết nặng do dùng thuốc tiêu sợi huyết toàn thân có thể lên tới 20%, bao gồm 3% đến 5% nguy cơ xuất huyết nội sọ.

Chống chỉ định điều trị tiêu sợi huyết toàn thân trong PE cấp tính bao gồm ung thư nội sọ, phẫu thuật hoặc chấn thương nội sọ gần đây (tức là < 2 tháng), đang xuất huyết nội hoặc gần đây trong 6 tháng trước, tiền sử đột quỵ xuất huyết, chảy máu lặn, tăng huyết áp nặng không kiểm soát được (tức là huyết áp tâm thu > 200 mm Hg hoặc huyết áp tâm trương > 110 mm Hg), đột quỵ không xuất huyết trong vòng 2 tháng trước, phẫu thuật trong vòng 10 ngày trước đó và giảm tiểu cầu (tức là, tiểu cầu < 100.000 / mL). Điều trị Tiêu Sợi Huyết có thể gây chảy máu vừa phải ở phụ nữ đang hành kinh, nhưng nó không liên quan đến xuất huyết nặng. Do đó kinh nguyệt không phải là chống chỉ định của điều trị tiêu sợi huyết.^{17*}

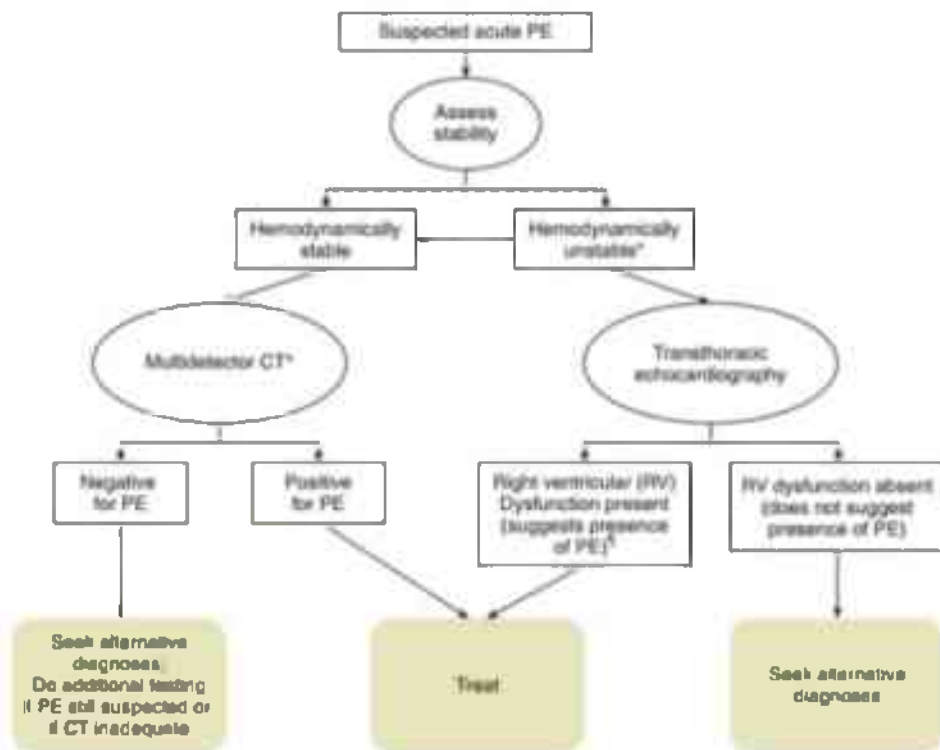


FIGURE 71-2 ■ Diagnostic evaluation for suspected acute pulmonary embolism (PE) in the intensive care unit (ICU). CT, computed tomography; ICU, intensive care unit; PE, pulmonary embolism. *Search for alternative and concomitant diagnoses. †If contraindication to intravenous (IV) contrast exists, consider ventilation-perfusion scintigraphy, lower extremity venous compression ultrasound, or MR angiography. ‡Try to confirm the presence of PE with additional testing. Proximal lower extremity DVT serves as a surrogate to PE in the appropriate clinical setting.

Tài Liệu Tham Khảo

1. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121:877-905.
 2. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2008;358:

Bác Sĩ Trần Minh Thành
 Bệnh Viện Đa Khoa Tỉnh Khánh Hòa

- 1037–1052.
3. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPEr). *Lancet*. 1999;353:1386–1389.
 4. Silverstein M, Heit J, Mohr D, et al. Trends in the incidence of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med*. 1998;158:585–593.
 5. Heit J. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:370.
 6. Stein PD, Matta F. Acute pulmonary embolism. *Curr Probl Cardiol*. 2010;35:314–376.
 7. Spyropoulos A, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*. 2007;13:475–486.
 8. The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. <http://www.surgeongeneral.gov/topics/deepvein/>. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2008.
 9. Moser K, Lemoine J. Is embolic risk conditioned by location of deep-venous thrombosis? *Ann Intern Med*. 1981;94:439.
 10. Moser KM, LeMoine JR, Nachrwey FJ, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Frequency in a respiratory intensive care unit. *JAMA*. 1981;246:1422–1424.
 11. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med*. 1982;10:448–450.
 12. Kapoor M, Kupler YY, Tessler S. Subcutaneous heparin prophylaxis significantly reduces the incidence of venous thromboembolic events in the critically ill. *Crit Care Med*. 1999;27(suppl):A69 (abstract).
 13. McLeod AG, Geerts W. Venous thromboembolism prophylaxis in critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2011;27:768–780.
 14. The PIOPEd Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPEd). *JAMA*. 1990; 263:2753–2759.
 15. EINSTEIN PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2012;366(14):1287–1297.
 16. The PROTECT Investigators. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2011;364:1304–1314.
 17. Crowther MA, Cook DJ. Thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14:520–523.
 18. Chanm CM, Shorr AF. Venous thromboembolic disease in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31: 39–46.
 19. Cook D, Atia J, Weaver B, et al. Venous thromboembolic disease: an observational study in medical-surgical intensive care unit patients. *J Crit Care*. 2000;15:127–132.
 20. Crowther MA, Cook DJ, Griffith LE, et al. Deep venous thrombosis: clinically silent in the intensive care unit. *J Crit Care*. 2005;20: 334–340.
 21. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Practice Guidelines, 8th ed. *Chest*. 2008;133(suppl):381S–453S.
 22. Virchow RLK. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen. In: *Thrombose und Emboli*. Berlin: Buchhandlung G.H.G.; 1862.
 23. Alikhan R, Peter F, Wilmott R, et al. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review. *J Clin Pathol*. 2004;57:1254–1257.
 24. Heit JA, O'Fallon WM, Peterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a

- population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162:1245–1248.
25. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. 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). *Eur Heart J.* 2008;29:2276–2315.
 26. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous intravenous sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest.* 1998;114:541–548.
 27. De Jonghe BD, Cook DJ, Sharshar T, et al. Neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Intensive Care Med.* 1998;24:1242–1250.
 28. Stein PD, Hull RD, Kayali F, et al. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. *Arch Intern Med.* 2004;164:2260–2265.
 29. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:14–18.
 30. Silverstein RL, Bauer KA, Cushman M, et al. Venous thrombosis in the elderly: more questions than answers. *Blood.* 2007;110:3097–3101.
 31. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003;107:19–116.
 32. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809–815.
 33. Anderson JAM, Weitz JJ. Hypercoagulable states. *Crit Care Clin.* 2011;27:933–952.
 34. Greaves M. Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet.* 1999;353:1348–1353.
 35. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:752–763.
 36. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. The “primary” antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. *Medicine (Baltimore).* 1989;68:366–374.
 37. Alarcón-Segovia D, Pérez-Vázquez ME, Villa AR, et al. Preliminary classification criteria for the antiphospholipid syndrome within systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1992;21:275–286.
 38. Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European multicenter study of 114 patients. *Am J Med.* 1994;96:3–9.
 39. Corral J, Roldán V, Vicente V. Deep venous thrombosis or pulmonary embolism and factor V Leiden: enigma or paradox. *Hematologica.* 2010;95:863–866.
 40. Laporte S, Mismetti P, Décosus H, et al; the RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism. Findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation.* 2008;117:1711–1716.
 41. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 2007;5:632–634.
 42. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5490–5505.
 43. Danze ES, Lotado AL, Guimarães AG, et al. Incidence and clinical predictors of pulmonary embolism in severe heart failure patients admitted to a coronary care unit. *Chest.* 2005;128:2576–2580.
 44. Stein PD, Sostman HD, Hull RD, et al. Diagnosis of pulmonary embolism in the coronary care unit. *Am J Cardiol.* 2009;103:881–886.
 45. Pulido T, Aranda A, Zavallos MA, et al. Pulmonary embolism as a cause of death in patients with heart failure. An autopsy study.

CHAPTER 42 Acute Pulmonary Embolism

- Chest.* 2006;129:1282–1287.
46. Schonhfer B, Kohler B. Prevalence of deep-vein thrombosis in the leg in patients with acute exacerbation of chronic obstructive lung disease. *Respiration.* 1998;65:173–177.
47. Kyle PA, Eichinger S. Deep vein thrombosis. *Lancet.* 2005;365:1163–1174.
48. Nicolaides AN, Kakkar VV, Field ES, et al. The origin of deep vein thrombosis: a venographic study. *Br J Radiol.* 1971;44:653–663.