

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Самарский государственный медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра терапии института профессионального образования
ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д.Серedaвина

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА, АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Учебно-методическое пособие

Самарское отделение Литфонда
2015

УДК 616.131-005.6.7(075.8)
ББК 54.103я73
Т72

Авторы П.А. Лебедев, А.Х. Даушева, А.М. Аюпов, О.В. Мищенко

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор В.П.Поляков;
доктор медицинских наук, профессор В.В.Симерзин

**Тромбоземболия легочной артерии в практике кли-
Т72 нициста: стратификация риска, алгоритмы диагности-
ки и лечения** : Учебно-методическое пособие / П.А. Лебе-
дев, А.Х. Даушева, А.М. Аюпов, О.В. Мищенко ; Самар. мед.
ун-т. – Самара : Самар. отд-ние Литфонда, 2015. – 60 с.
ISBN 978-5-9597-0156-7

В учебно-методическом пособии рассмотрены вопросы этиоло-
гии и патофизиологии тромбообразования; представлены принципы
стратификации риска, алгоритмы диагностики и лечения пациентов
с тромбоземболией легочной артерии с учетом современных реко-
мендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Американс-
кого торакального общества (АССР). Учебно-методическое пособие
предназначено для кардиологов, пульмонологов, терапевтов, врачей
общей практики, функциональной диагностики.

УДК 616.131-005.6.7(075.8)
ББК 54.103я73

Учебное издание

**ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В ПРАКТИКЕ КЛИНИЦИСТА:
СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА, АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ**

Учебно-методическое пособие

*Отв. за выпуск В.В.Хомутов
Компьютерная верстка В.В.Телегин*

Сдано в набор 05.11.2015. Подписано в печать 25.12.2015. Формат 60×84/16.

Бум. офсетная. Гарнитура «Прагматика». Печать оперативная.

Усл.печ.л.3,49. Уч.-изд.л.2,94. Тираж 200 экз. Заказ 14.

Самарское отделение Литфонда. г. Самара, 443001, ул. Самарская, 179, тел. (846) 275-52-21

ISBN 978-5-9597-0156-7

Содержание

I. Введение.....	4
II. Этиология и патофизиология тромбообразования.....	5
III. Стратификация риска ВТЭО	7
1. Факторы риска	7
2. Оценка клинической вероятности и прогноза ТЭЛА.....	11
IV. Классификация.....	13
V. Алгоритмы ранней скрининговой диагностики ТЭЛА с учетом степени риска.....	14
VI. Лабораторные методы.....	17
VII. Инструментальная диагностика ТЭЛА	17
VIII. Прогноз при ТЭЛА.....	21
IX. Лечебная тактика ведения пациента с ТЭЛА.....	23
1. Терапия ТЭЛА высокого риска.....	23
2. Терапия ТЭЛА невысокого риска.....	28
3. Антикоагулянтная терапия.....	39
4. Ранняя выписка из стационара и лечение на дому.....	33
5. ТЭЛА у беременных.....	33
X. Новые оральные антикоагулянты в лечении острых венозных тромбозов и их вторичной профилактике.....	35
XI. Профилактика повторных тромбозов.....	39
XII. Хроническая тромбозная легочная гипертензия...	48
XIII. Первичная профилактика венных тромбозов.....	49
XIV. Заключение.....	56
XV. Список литературы	57
XVI. Список сокращений	60
Приложения.....	61

I. Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – острая окклюзия эмболом (тромбоэмболом) ствола, либо ветвей легочной артерии с последующим прекращением кровоснабжения легочной паренхимы.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) в клинике внутренних болезней являются актуальной проблемой, связанной с неуклонным ростом распространенности и высокой летальностью. Частота ВТЭО в общей популяции составляет 1-2 случая на 1000 населения. В странах Европейского союза ВТЭО являются причиной смерти 500000 случаев в год, а также 10% всех госпитализированных пациентов.

В современной клинической практике ТЭЛА остается грозным фатальным осложнением. ТЭЛА – заболевание, занимающее одно из лидирующих мест среди причин внезапной смерти (после инфарктов и инсультов), и 2-е место (до 50%) среди причин смерти у кардиологических больных. В общей структуре смертности среди госпитальных пациентов составляет от 7,2 до 10%. Своевременный диагноз ТЭЛА в терапевтической практике затруднен в связи многоликостью неспецифичной клинической картины, низким уровнем прижизненной диагностики ТЭЛА до 25% и отсутствием своевременной адекватной патогенетической терапии.

ТЭЛА регистрируется ежегодно с частотой 35-40 на 100000 человек, ежегодно погибает 1 человек из 1000 живущих на земле. В последние годы отмечен рост смертности ТЭЛА до 10-20%. Летальность от ТЭЛА без адекватной патогенетической терапии составляет более 40%, при массивной тромбоэмболии достигает 70%, а при своевременно начатой терапии колеблется в диапазоне от 2 до 10%. В странах Европы и США кумулятивный показатель частоты ТЭЛА у госпитализированных больных варьирует в диапазоне от 16 до 30%. В России у 100000 пациентов регистрируется верифицированная ТЭЛА; бессимптомная ТЭЛА диагностируется у 50% больных с доказанным тромбозом глубоких вен (ТГВ). Бессимптомный ТГВ является находкой у 70% диагностированной ТЭЛА. Недиагностированный и несанированный ТГВ

чреват развитием рецидивирующей ТЭЛА и осложнением в виде хронической постэмболической легочной гипертензии (ХПЛГ). У пациентов, перенесших ВТЭО, риск рецидива ТГВ или ТЭЛА превышает риск первичного ВТЭО в 40 раз. У 30 % пациентов рецидивы ВТЭО развиваются в течение первых 10 лет после первичного эпизода заболевания. Следует отметить противоречивость статистических данных о распространенности тромбоза легочных сосудов среди различных групп пациентов. По данным многочисленных исследований, в 50-80% случаев тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) клинически не диагностируется, другой же категории пациентов ставится лишь предположительный диагноз, приведший к смерти больного. ТЭЛА является причиной летальных исходов в 5% общехирургических операций, в 23,7% – после ортопедических вмешательств, от 2,8 до 9,2% – в структуре материнской смертности.

II. Этиология и патофизиология ТЭЛА

В течение последних десятилетий ТЭЛА и ТГВ рассматривают в рамках единого синдрома венозной тромбоземболии (ВТЭ), учитывая общие этиопатогенетические звенья. Осложнениями острого периода ТГВ, который принято расценивать как 4-недельный период с момента появления клинической симптоматики является ТЭЛА и венозная гангрена. В отдаленном периоде осложнениями считают посттромбофлебитическую болезнь и хроническую постэмболическую легочную гипертензию. ТЭЛА является самым частым осложнением ТГВ: субклинические проявления ТЭЛА по данным перфузионной сцинтиграфии легких обнаруживаются у 80% пациентов с ТГВ, клинические – в 25%. В 90% развитие ТЭЛА связано с бассейном нижней полой вены, характеризующегося максимальной эмбологенностью. Локализация венозного тромбоза в илеокавальном и подколленно-бедренных сегментах осложняется ТЭЛА в 65 %; при проекции тромба в дистальных отделах глубоких вен нижних конечностей – до 5 %.

В патогенезе ВТЭО ключевую роль определяют процессы, связанные с «триадой Вирхова»:

- 1 – повреждение эндотелия (воспаление);
- 2 – замедление венозного кровотока (стаз);
- 3 – гиперкоагуляционный синдром.

Патогенез ТЭЛА (рис.1) включает 2 механизма:

- 1) механическую обструкцию легочного сосудистого русла и
- 2) гуморальные нарушения.

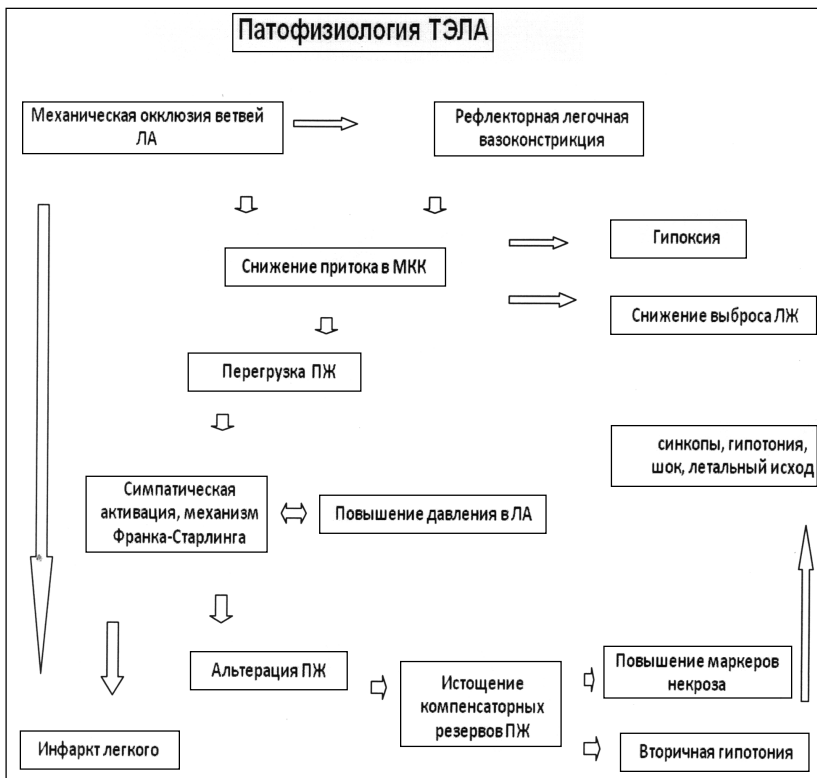


Рис. 1. Схема патофизиологии ТЭЛА

При окклюзии более 30-50% легочного сосудистого русла проявляются гемодинамические осложнения острой ТЭЛА.

Крупные, множественные эмболы приводят к резкому повышению сосудистого сопротивления в легочной системе и острой перегрузке ПЖ. На этом фоне у больного наблюдается клиническая картина обморока и/или системной гипотонии с развитием шока и смерти от острой правожелудочковой недостаточности. Высока вероятность внезапной смерти вследствие электромеханической диссоциации.

Действие гуморальных факторов приводит к легочной вазоконстрикции независимо от объема эмболической окклюзии и выраженным гемодинамическим нарушениям при обструкции менее 50% сосудистого русла. Активация симпатической нервной системы, ино- и хронотропная стимуляция, механизм Франка-Старлинга приводят к увеличению давления в легочной артерии и, как

следствие, восстановлению – легочного кровотока, наполнения левого желудочка (ЛЖ) и сердечного выброса. Возможна стабилизация системного АД на фоне данных компенсаторных механизмов, системной вазоконстрикции с улучшением коронарной перфузии и функции ПЖ, однако вторичная дестабилизация гемодинамики может наблюдаться в течение 24-48 ч. в результате повторных эмболий (вследствие недиагностированных и неадекватно леченных ВТЭ) и/или ухудшения функции ПЖ. Ино- и хронотропная стимуляция может быть недостаточной для длительного поддержания функции ПЖ вследствие повышения потребности миокарда ПЖ в кислороде, развитием ишемии и дисфункции ПЖ, с инициацией порочного круга, ведущего к летальному исходу.

III. Стратификация риска ВТЭ

1. Факторы риска

ВТЭ являются следствием взаимодействия фоновых факторов риска пациента имеющих долговременное воздействие и преходящих, таких как травма, операции, инфекции, беременность, прием гормональных контрацептивов. Соответственно ВТЭ считается спровоцированным при наличии перечисленных факторов в течение последних 3 месяцев до постановки диагноза и неспровоцированной в их отсутствии. Наличие персистирующих факторов риска у пациента с перенесенной ТЭЛА в значительной степени увеличивает потребность в длительной вторичной профилактике ВТЭ, в противоположность пациентам у которых ТЭЛА развилась как результат изолированного воздействия преходящих провоцирующих факторов.

В зависимости от выявляемых факторов риска выделяют первичную ТЭЛА (с наличием генетических факторов) как вариант врожденной тромбофилии, вторичную (с развитием приобретенных предрасполагающих факторов) и идиопатическую (20% по данным международного регистра ICOPER).

К врожденным (наследственным) факторам риска относят мутацию V фактора (Лейдена), гипергомоцистемию, дефицит антитромбина III, дефицит протеинов C и S, мутацию гена протромбина 20210G/A, повышение уровня VIII фактора и др. Выявление врожденных тромбофилий в первую очередь необходимо в случаях спонтанных ТГВ или ТЭЛА у пациентов молодого возраста, или у родственников являющихся носителями тромбофилии.

Нарушение венозного оттока является одним из наиболее существенных факторов тромбообразования – флеботромбоза. В силу гидростатического механизма 95% тромбозов реализуется на уровне системы НПВ. Большое значение имеют варикозное расширение вен, сдавление вены извне – кисты, метастазы, опу-

холь, костными фрагментами при переломах, а также увеличенной маткой у беременных. Длительная иммобилизация, позиционное сдавление – одни из наиболее частых причин. В парализованной конечности вероятность флеботромбоза почти в 10 раз выше, чем в интактной. Эндоскопические операции, также представляют существенный риск ТГВ, несмотря на их малую травматичность, поскольку осуществляются на фоне пневмоперитонеума, уменьшающего кровоток в системе нижней и верхней полых вен. В отличие от тромбофлебита, при котором воспалительные изменения стенки сосуда обеспечивают плотную связь ее с прилежащим тромбом, при флеботромбозе отсутствие выраженной воспалительной реакции способствует мобилизации тромба в кровоток, что часто провоцируется изменением положения тела, кашлем, натуживанием. Даже малые травмы нижних конечностей способны увеличить риск ВТЭ в 3 раза, причем эффект сохраняется в течение 4 недель после инцидента. Большие ортопедические операции, проводимые без профилактики сопровождаются 40-70% риском ВТЭ. Первичные профилактические мероприятия способны уменьшить этот риск до 1-3%.

Онкологические заболевания – частая разновидность приобретенных тромбофилий увеличивая риск ВТЭ в 6 раз. Еще в 1861 г. А. Труссо описал случай острого спонтанного тромбофлебита крупных вен. Поэтому следует помнить о клиническом правиле: каждому пациенту с венозным тромбозом, патогенез которого не ясен, следует проводить скрининг онкозаболеваний. Тромбогенность наиболее высока при опухолях мозга, аденокарциномы легких, яичников, поджелудочной железы, кишечника, желудка, предстательной железы, почек и гемобластозах. Кроме того, химиотерапия онкозаболеваний шестикратно, а хирургическое лечение – в 3 раза повышают риск ВТЭ. Все это в значительной степени определяет потребность адекватных профилактических мероприятий у данной категории пациентов. Тяжелое состояние больного, требующее лечения в условиях палаты интенсивной терапии, признаки системной воспалительной реакции – в т.ч. сепсис, декомпенсированная хроническая или острая сердечная недостаточность, инсульт с параличом конечности, обезвоживание, полицитемия, миелопролиферативное заболевание, дыхательная недостаточность, особенно требующая ИВЛ, пожилой возраст, ожирение, клинические проявления атеросклероза приводят к тому, что 70-80% летальных случаев ТЭЛА происходят у пациентов терапевтического профиля.

Влияние возраста особенно выражено после 40 лет: каждое последующее десятилетие вдвое увеличивает риск тромбообразования. Наследственные факторы формируют своеобразный фон для реализации внешних факторов, являющихся провоцирующими. Разработаны алгоритмы определения степени риска развития ВТЭ.

Различают высокий, средний и низкий риск развития ВТЭО. При стратификации риска ВТЭО необходимо учитывать предрасполагающие факторы, способствующие развитию венозной тромбоземболии (ЕОК, 2014 г.):

I. Факторы высокого риска ВТЭ (относительный риск > 10) :

- переломы нижних конечностей (тазобедренный сустав, бедренная кость);
- госпитализация по поводу сердечной недостаточности или фибрилляции предсердий (в течение 3 месяцев)
- эндопротезирование тазобедренного или коленного суставов;
- обширная хирургическая операция;
- инфаркт миокарда в течение 3 месяцев;
- предшествующий ВТЭ
- повреждение спинного мозга

II. Факторы умеренного риска (относительный риск 2-9) :

- артроскопическая операция на коленном суставе;
- аутоиммунные заболевания;
- переливания крови;
- установка центрального венозного катетера;
- химиотерапия;
- хроническая сердечная и или дыхательная недостаточность;
- гормонозаместительная терапия;
- воспалительные заболевания кишечника;
- злокачественные новообразования (наибольший риск на стадии метастазов);
- прием оральных контрацептивов;
- инсульт с параличом;
- беременность/послеродовый период;
- тромбоз поверхностных вен;
- тромбофилия.

III. Факторы низкого риска (относительный риск < 2):

- длительный постельный режим (более 3 дней);
- ограничение движения тела в положении сидя в связи с длительными авиаперелетами и автопоездками;
- пожилой возраст;
- лапароскопические операции (холецистэктомия);
- ожирение;
- варикозная болезнь нижних конечностей.

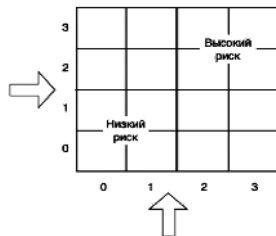
Оценка риска первичных ВТЭ у конкретного пациента является первым шагом для оптимизации профилактических мероприятий. Одним из апробированных алгоритмов является предложенный Американским торакальным обществом (АССР, 2012) индекс прогноза Padua, эмпирически выявляющий пациентов низкого и высокого риска венозных тромбоземболий (табл.1).

Табл.1. Шкала оценки риска венозных тромбозов Padua

Фактор риска	Баллы
Активные онкологические заболевания (в т.ч. метастазы; химиотерапия или лучевая терапия менее 6 мес назад)	3
ВТЭ в анамнезе (кроме тромбозов поверхностных вен)	3
Ограниченная подвижность (постельный режим с выходом в туалет 3 и более дней)	3
Тромбофилия различной этиологии (в т.ч. антифосфолипидный синдром)	3
Травма и/или оперативное лечение менее 1 мес назад	2
Возраст 70 лет и старше	1
Сердечная и/или дыхательная недостаточность	1
Инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Острая инфекция и/или ревматическое заболевание	1
Ожирение (ИМТ=30кг/м ² и более)	1
Продолжающийся прием заместительной гормональной терапии или оральных контрацептивов	1
<i>Примечание. Риск венозных тромбозов считается высоким при сумме баллов 4 и более.</i>	

Табл.2. Индивидуальная оценка риска венозных тромбозов у нехирургических больных

Критерии риска	Баллы
Ишемический инсульт с параличом Острое заболевание легких с ИВЛ	3
ХСН III-IV Острое заболевание легких без ИВЛ Сепсис Инфекция/острое воспаление с постельным режимом	2
Инфекция/острое воспаление без постельного режима Катетер в центральной вене	1
Отсутствуют	0



Предрасполагающие факторы

0 балл	1 балл	2 балла	3 балла
-	-Дегидратация; -Полицитемия, тромбоцитоз; -Варикозная болезнь; -Семейный анамнез ВТЭ; -Заместительная гормональная терапия; -Ожирение.	-Возраст > 65лет; -Беременность; -Прием оральных контрацептивов; -Нефротический синдром; -Миелопролиферативные заболевания; - 2 и более факторов из категории «1 балл»	-Тромбофилия; -ВТЭ в анамнезе; -Активные онкологические заболевания; - 3 и более факторов из категории «1 балл» -2 и более факторов из категории «2 балла»

Российские эксперты рекомендовали в 2010 г. использовать алгоритм оценки риска ВТЭ схему, предложенную S.Naas. Для расчета этого риска необходимо суммировать баллы, соответствующие основному заболеванию или состоянию, послужившему причиной госпитализации и суммировать с баллами, соответствующими предрасполагающим факторам. Высокий риск соответствует сумме баллов более 2 (табл.2).

2. Оценка клинической вероятности ТЭЛА

Клинические проявления ТЭЛА характеризуются широким спектром симптоматики, среди которых наибольшее значение имеют признаки гемодинамических расстройств – обморока, коллапса, вплоть до шока, который классифицируется как экстракардиальный обструктивный. Действительно, фактор механической обструкции легочного артериального русла определяет клиническую симптоматику, прогноз и тактику ведения пациентов с ТЭЛА. Поэтому все случаи остро возникшей гемодинамической недостаточности, внезапного падения АД и тахикардии, особенно сопровождающиеся удушьем, цианозом, болью в груди, сухим кашлем с кровохарканьем должны быть поводом для подозрения ТЭЛА. В случае внезапной смерти при ТЭЛА ее не классифицируют как внезапную кардиальную смерть, поскольку внезапная остановка кровообращения происходит вторично, вследствие внекардиальной обструкции магистрального кровотока.

Преобладающими клиническими проявлениями являются: диспноэ (внезапная одышка) – 90%, боли в груди – 88%, тахикардия – 56%, цианоз лица и шеи – 28%, кашель – 20%, обмороки – 19%, кровохарканье – 15%.

Чаще всего ТЭЛА проявляется внезапной инспираторной одышкой, не зависящей от положения тела, часто сопровождающейся артериальной гипотензией. Массивная эмболия ЛА протекает часто молниеносно – около 30% пациентов погибают в течение первого часа. Боли в грудной клетке могут быть похожи на ангинальные, или плевральные, усиливающиеся на вдохе, перемене положения тела и сопровождающиеся позже шумом трения плевры (при развитии инфарктной пневмонии). В программу дифференциальной диагностики необходимо включать острый инфаркт миокарда, расслоение грудного отдела аорты, перикардит, приступ бронхиальной астмы.

В Самарской области действует приказ «об организации неотложной кардиологической помощи больным с ТЭЛА» №571 от 22.04.2014 г. Согласно этому документу сформирован алгоритм оказания первичной медицинской помощи при подозрении на ТЭЛА. Врач первого контакта должен:

1) Собрать анамнез с учетом возможных предрасполагающих к ТЭЛА факторов.

2) Провести анализ и оценку клинических симптомов, включая поиск возможного доступного источника тромбоза: тщательный осмотр нижних конечностей на предмет одностороннего отека со сравнительным измерением окружности конечностей на 10-15 см ниже и выше линии колена (диагностически значимое различие более 3 см), болезненность при пальпации по ходу глубоких вен и т.д.

3) Зарегистрировать ЭКГ.

4) Использовать лист оценки клинической вероятности ТЭЛА – шкалы Geneva и Wells.

5) В случае низкой и средней вероятности ТЭЛА целесообразно исследование Д-димера.

Табл.3. Алгоритмы, позволяющие оценить вероятность ТЭЛА по клиническим данным

<u>Пересмотренный женеvский алгоритм</u>		<u>Алгоритм Wells</u>	
Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
Факторы риска		Факторы риска	
Возраст старше 65 лет	+1	ТГВ или ТЭЛА в анамнез	+1,5
ТГВ или ТЭЛА в анамнезе	+3	Операция или иммобилизация	+1,5
Операция или перелом в течение 1 мес	+2	Рак	+1
Злокачественная опухоль	+2		
Симптомы		Симптомы	
Боль в одной нижней конечности	+3	Кровохарканье	+1
Кровохарканье	+2		
Физические данные		Физические данные	
Частота сердечных сокращений 75-94 в минуту	+3	Частота сердечных сокращений >100 в минуту	+1,5
≥ 95 в минуту	+5	Признаки ТГВ	+3
Боль в ноге при пальпации или односторонний отек	+4	Клиническая оценка	
		Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА	
			+3
Клиническая вероятность Сумма		Клиническая вероятность (3 уровня) Сумма	
Низкая	0-3	Низкая	0-1
Промежуточная	4-10	Промежуточная	2-6
Высокая	≥ 11	Высокая	≥ 7
Клиническая вероятность (2 уровня)		Клиническая вероятность (2 уровня)	
ТЭЛА маловероятна	0-5	ТЭЛА маловероятна	0-4
ТЭЛА вероятна	>6	ТЭЛА вероятна	>5

При подозрении на ТЭЛА первичная оценка пациента основывается на анализе клинических данных. На первом этапе важно ответить на вопрос: есть ли гипотензия или признаки шока? Именно эти пациенты имеют высокий риск смерти и требуют диагностических подходов с быстрым использованием КТ и ЭХОКГ. К сожалению, симптомы ТЭЛА неспецифичны, и нет патогномоничных клинических маркеров. Поэтому для оценки клинической вероятности ТЭЛА рекомендованы клинические алгоритмы с использованием индекса Geneva и Wells (табл.3). По сумме набранных баллов больные распределяются на группы с низкой, промежуточной и высокой вероятностью наличия ТЭЛА (возможно упрощенное деление на группы с маловероятной и вероятной ТЭЛА).

Клинические алгоритмы позволяют оценить вероятность ТЭЛА: независимо от выбора оценочной шкалы, частота подтверждения ТЭЛА составляет 10% при низкой вероятности диагноза, 30% – при промежуточной и 65% – при высокой.

IV. Классификация ТЭЛА

● **По тяжести ТЭЛА и степени риска ранней (первые 30 дней) смерти** (для выбора оптимальной стратегии диагностики и лечения при подозрении на ТЭЛА) эксперты ЕОК (2014) предложили выделить:

1. *ТЭЛА высокого риска* – жизнеугрожающее состояние с развитием шока и гипотонии (ранняя смертность > 15%), требующее ряд специфических диагностических и лечебных мероприятий;

2. *ТЭЛА промежуточного риска* (краткосрочная летальность 3-15%) – у пациентов без шока и гипотонии в зависимости от маркеров дисфункции ПЖ и/или повреждения миокарда и класса PESI (sPESI > 1) может быть стратифицирована на:

а) *Промежуточно-высокий риск* – положительные маркеры дисфункции ПЖ и повреждения миокарда, III-V класс PESI (sPESI > 1);

б) *Промежуточно-низкий риск* – при наличии одного маркера дисфункции ПЖ и/или повреждения миокарда или отрицательных тестах, III-V класс PESI (sPESI > 1).

3. *ТЭЛА низкого риска* (смертность < 1 %) – отсутствие маркеров дисфункции ПЖ и повреждения миокарда I-II класс PESI (sPESI=0)

● **По объему поражения.** В России получила распространение классификация ТЭЛА, отражающая тяжесть клинических проявлений, анатомическую локализацию эмбола в легочном русле. Приведенные рубрики предполагают соответствие тяжести состояния проксимальному расположению тромба, что не всегда подтверждается на практике.

– Массивная ТЭЛА – эмболическое поражение легочного ствола и/или главных легочных артерий (с обструкцией 50-75% сосудистого русла легких, сопровождающейся клиникой шока и/или гипотонии (до 90 мм.рт.ст. или на 40 мм.рт.ст. в течение 15 мин. и более, не связанное с развитием аритмии, гиповолемии или сепсиса), острой правожелудочковой недостаточностью);

– Субмассивная ТЭЛА – при локализации тромбоемболов в нескольких долевыми легочных артериях или многих сегментарных (окклюзия от 50 до 30% артериального русла легких с развитием эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка (ПЖ) (гипокинез) без системной гипотонии);

– Немассивная ТЭЛА – окклюзия менее 30% со стабильной гемодинамикой и отсутствием признаков дисфункции ПЖ при ЭхоКГ.

● **Статистическая классификация ТЭЛА**

Согласно «Десятому пересмотру Международной статистической классификации болезней, проблем, связанных со здоровьем (МКБ10)», ТЭЛА входит в рубрику:

- I26. «Легочная эмболия»;
- I26.0. Легочная эмболия с упоминанием об остром легочном сердце;
- I26.9. Легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце.

V. Алгоритмы ранней скрининговой диагностики ТЭЛА с учетом степени риска

Подозрение на ТЭЛА с высоким и ТЭЛА низким риском – это две различные клинические ситуации с четким скрининговым алгоритмом ведения пациента.

Диагностический подход при подозрении ТЭЛА зависит от возможностей выполнения алгоритма в условиях лечебного учреждения. Алгоритмы ранней скрининговой диагностики ТЭЛА с учетом степени риска, представлены на рис.2 и 3.

Четкость выполнения алгоритма позволяет оперативно проводить сортировку пациентов, избегать громоздкого дорогостоящего обследования, стандартизировать диагностический и лечебный процесс. Алгоритм не требует высоких затрат и доступен для большинства клиник, в том числе и некардиологического профиля. Основные диагностические составляющие в построении алгоритма – это клиническая картина, определение уровня Д-димера, ЭхоКГ у постели больного и КТ. Другие методы обследования имеют вспомогательное значение.

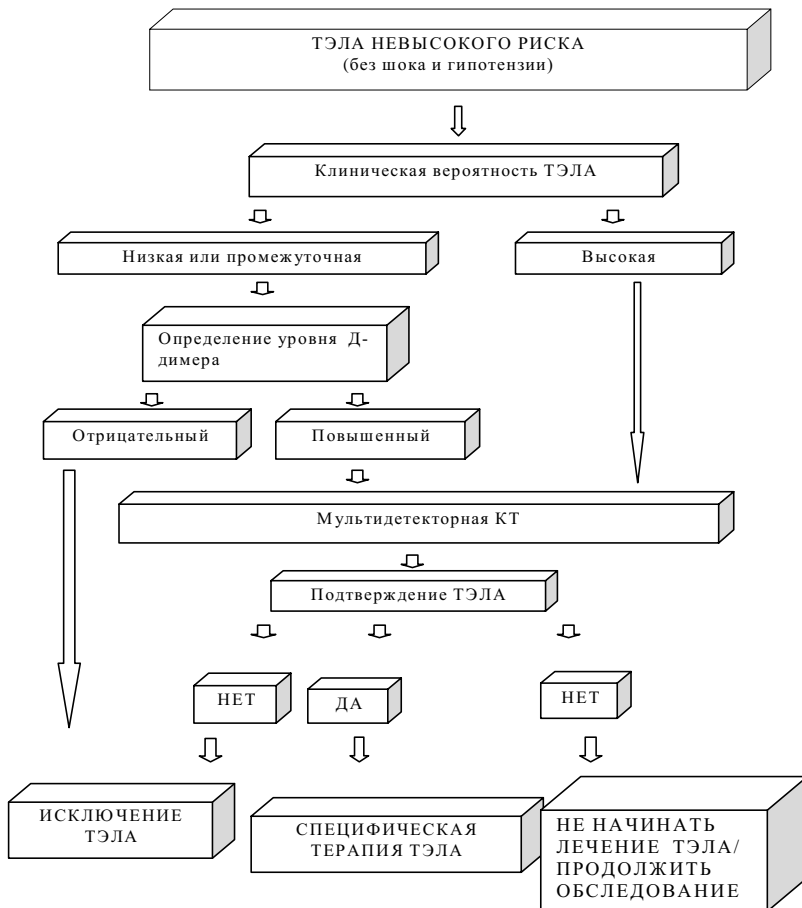


Рис.2. Алгоритм ранней скрининговой диагностики ТЭЛА (ЕОК, 2014)

При подозрении на острую ТЭЛА без шока и гипотонии необходимо использовать валидизированную схему стратификации риска и использованием клинических алгоритмов Geneva и Wells (I,A). При низкой или промежуточной клинической вероятности необходимо провести анализ крови на Д-димер в амбулаторных условиях или в отделении, оказывающем неотложную помощь (I,A). Низкая клиническая вероятность и отрицательный уровень Д-димера исключают острую ТЭЛА(I). В данной ситуации следование алгоритму позволяет исключить МСКТ и связанную с ней лучевую нагрузку при отрицательном тесте на Д-димер. У пациентов с

высокой клинической вероятностью острой ТЭЛА определение Д-димера не рекомендуется (III,B), а МСКТ– метод выбора.

При высоком риске ТЭЛА с наличием шока и гипотонии рекомендуется в диагностических целях КТ-ангиография или трансторакальная эхокардиография (I,C). Легочная ангиография может быть альтернативой у нестабильных пациентов, направленных непосредственно в лабораторию катетеризации для исключения острого коронарного синдрома (IIb,C). Отсутствие признаков ТЭЛА на КТ-ангиографии у пациентов с низкой или промежуточной клинической предсказуемостью исключает диагноз острой ТЭЛА(I,A).

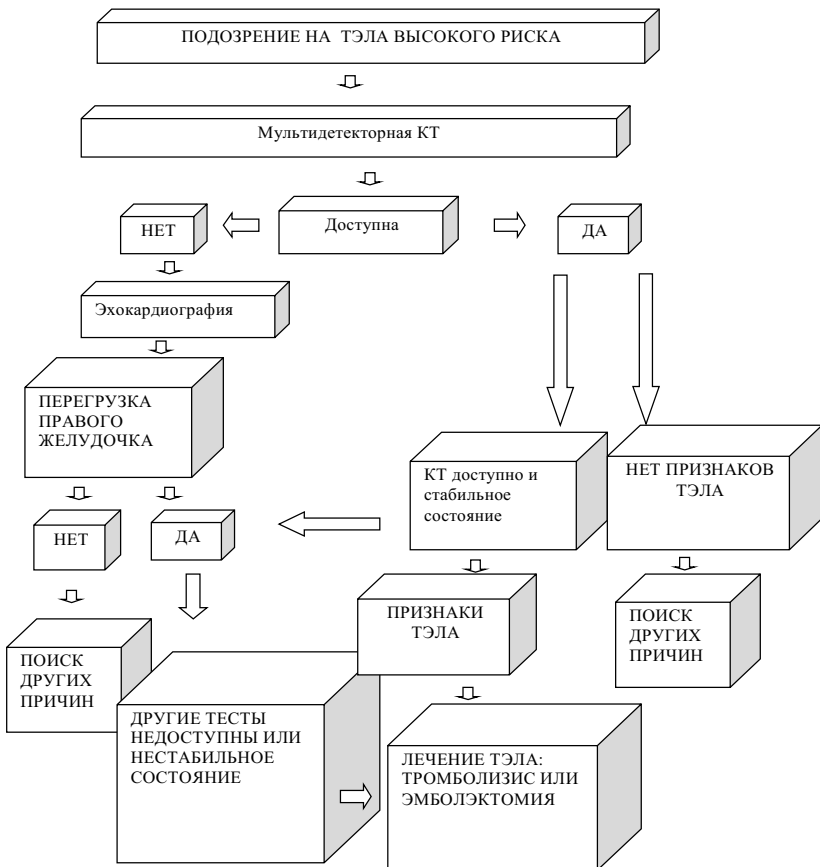


Рис. 3. Алгоритм ранней скрининговой диагностики ТЭЛА высокого риска (ЕОК, 2014)

VI. Лабораторные методы

Определение уровня Д-димера в крови. Д-димер – продукт деградации перекрестно-связанного фибрина (в норме до 0,5 мкг/мл). Высокая специфичность Д-димера, как маркера тромбообразования, связана с тем, что активация свертывания крови происходит лишь в случае расщепления поперечно-сшитого (стабилизированного) фибрина. Наибольшую чувствительность обеспечивают количественные методы, основанные на иммуноферментном (ELISA) и иммунофлюоресцентном (ELFA) анализе. Чувствительность методов определения Д-димера достигает 99 %, а специфичность – 53%. Определение Д-димера – скрининговый показатель позволяющий исключить уже на первом этапе диагностики ТЭЛА невысокого риска. При отрицательном результате на наличие Д-димера в крови высокочувствительным методом можно с уверенностью исключить развитие ТЭЛА у больных с низкой и промежуточной вероятностью ТЭЛА (I,A). Измерение данного показателя не рекомендовано у больных с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, так как нормальный результат не исключает ТЭЛА с достаточной надежностью, несмотря на применение высокочувствительных тестов (III,C).

Кардиоспецифические биохимические маркеры (уровень тропонина Т и I) – признак поражения кардиомиоцитов ПЖ. Положительные результаты теста ассоциируются с повышенным риском смерти у больных с острой ТЭЛА. Положительный тест на тропонин не позволяет проводить дифдиагностику с острым инфарктом миокарда, острым миокардитом, ушибом сердца и раслоением аорты.

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) в крови и N-терминальный proBNP(NT-proBNP) в данной ситуации – маркеры дисфункции ПЖ. Повышенные концентрации BNP и NT-proBNP ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, отражают тяжесть нарушения функции ПЖ и гемодинамики.

VII. Инструментальная диагностика ТЭЛА

Ультразвуковое исследование сердца. Эхокардиография у постели больного (экстренная) – с диагностической целью показана немедленно у больных с ТЭЛА высокого риска с длительной гипотонией или шоком (I,A). Рутинное использование ЭхоКГ для диагностики у гемодинамически стабильных больных с нормальным АД не рекомендуется (III,C). Основная цель ультразвукового исследования сердца у данной категории больных – оценка риска неблагоприятного исхода. Риск смерти повышен более чем в 2 раза у пациентов с признаками дисфункции ПЖ (в качестве критериев можно рассматривать его расширение, гипокинезия сво-

бодной стенки, увеличение отношения размеров ПЖ и ЛЖ выше 0,9, повышение пикового градиента трикуспитальной регургитации пропорционально выраженности легочной гипертензии). К маркерам повышенного риска смерти относятся выявление также шунтирования справа налево потока крови через открытое овальное окно и наличие тромба в полости правых отделов сердца. При чрезпищеводном ультразвуковом исследовании возможна прямая визуализация тромба в легочной артерии.

Компьютерная томография (КТ) легких. Однодетекторная спиральная КТ легких с контрастированием в диагностике ТЭЛА – основной метод, верифицирующий диагноз с чувствительностью более 70%, специфичностью около 90%). У больных с высоким риском ТЭЛА достаточно однодетекторной КТ для исключения или подтверждения диагноза (I,C), а для пациентов невысокого риска показано проведение мультidetекторной КТ, позволяющей более четко визуализировать сегментарные и субсегментарные ветви легочной артерии, а также достоверно подтвердить или исключить ТЭЛА (I,A) с чувствительностью 83% и специфичностью 96%. У категории больных, которой нет возможности выполнить мультidetекторную КТ диагноз ТЭЛА устанавливается по положительным результатам однодетекторной КТ, либо используется двойной контроль для исключения ТЭЛА – сопоставление отрицательных результатов однодетекторной КТ и данных венозной компрессионной ультрасонографии: отсутствие тромбов при проведении обоих методов исследования позволяют снять диагноз ТЭЛА (I,A).



Рис.4. Данные компьютерной томографии высокого разрешения -двусторонняя ТЭЛА сегментарных ветвей.

Ангиопульмонография (АПГ). Бывшая в течение десятилетий золотым стандартом диагностики ТЭЛА АПГ сейчас выполняется редко в связи с большей инвазивностью по сравнению с контрастной КТ при сопоставимой точности. Смертность составляет 0,5%, клинически значимые осложнения составляют 1%. Геморрагические осложнения в месте пункции возможны в случае последующего тромболизиса.

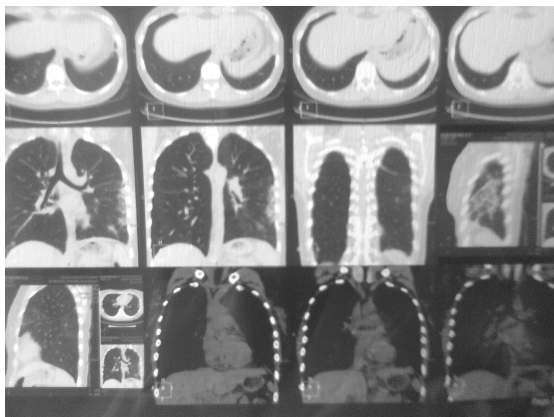


Рис.5. Данные компьютерной томографии с контрастным усилением (оптирей 350-80,0 в/в болюс сер.11E0985R) от 06.11.12 на серии К-томограмм по стандартной программе - инфарктная пневмония в S6, в S9 слева.

помощью индекса Миллера. При индексе не превышающем 16 баллов наблюдается эмболизация мелких артерий, не приводящая к гемодинамическим расстройствам в малом кругу кровообращения; при индексе 17 и более баллов – эмболия крупных артерий. Тромбоземболия обеих главных легочных артерий или ствола, требующая безотлагательной ликвидации обструкции, выявляется при индексе Миллера более 27 баллов.

Электрокардиография (ЭКГ) – часто не информативна, имеет значение при исключении заболеваний при проведении дифференциального диагноза, в частности с острым базальным инфарктом миокарда, перикардитом и др. Классический синдром ТЭЛА SI, QIII, TIII наблюдается в 20% случаев, могут наблюдаться признаки перегрузки правых отделов сердца с ин-

Достоверными ангиографическими критериями ТЭЛА являются дефект наполнения в просвете сосуда, обрыв контрастирования с расширением проксимальнее места окклюзии, визуализация тромба. Прямая АПГ позволяет выявлять тромбы диаметром до 1-2 мм в субсегментарных артериях. Степень эмболического поражения оценивается с по-



Рис.6. Ангиопульмонография легких больной Н., 26 лет с ТЭЛА ветвей левой легочной артерии.

версией зубца Т V1-4, формирование острой полной или неполной блокады правой ножки пучка Гиса. В большинстве случаев данные признаки регистрируются при развитии массивной ТЭЛА. Ниже приводится случай смертной диагностики рецидивизирующей ТЭЛА у пациента с тетраплегией, с проявлениями коллапса, помрачения сознания и признаками транзиторной полной блокады правой ножки пучка Гиса с последующей полной нормализацией внутрижелудочковой проводимости.

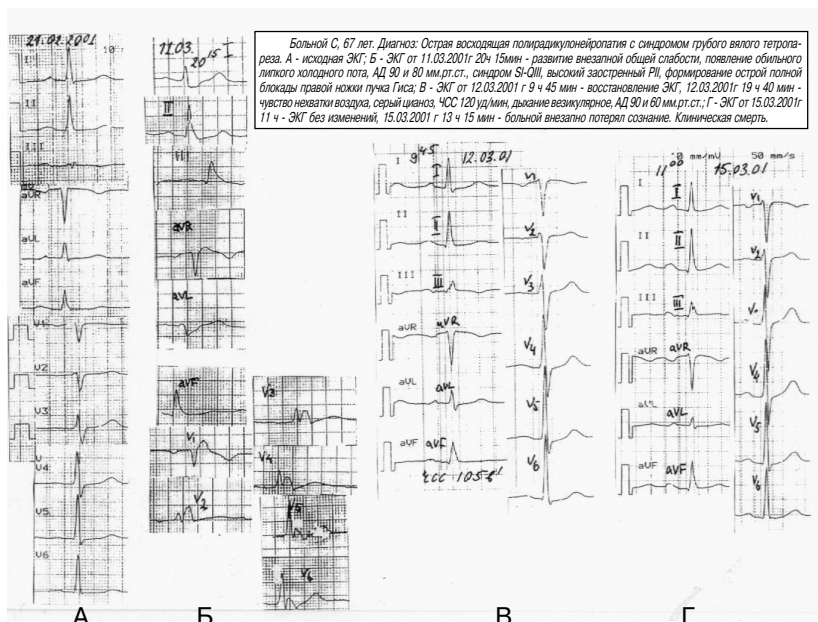


Рис.7. Данные электрокардиографического исследования пациента С., 67 лет с массивной ТЭЛА.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия представляет собой сочетание радионуклидного исследования региональных нарушений легочной вентиляции и перфузии. Выполняется с помощью внутривенного введения макрофер альбумина, меченных техницием-99т. Для ТЭЛА типично выявление дефектов перфузии эмболического генеза с характерной четкой отчетченностью, треугольной формой и расположением, соответствующим зоне кровоснабжения пораженного сосуда (доля, сегмент); возможно нередко множественность дефектов перфузии. Отсутствие признаков ТЭЛА при проведении вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких (V/Q сканирование) исключает острую ТЭЛА(I,A).

Компрессионная ультрасонография должна обязательно выполняться билатерально. Метод получил широкое распространение – чувствительность его в выявлении ТГВ нижних конечностей более 90 %, специфичность около 95%. Ультразвуковое компрессионное ангиосканирование выявляет ТГВ нижних конечностей у 30-50% пациентов с верифицированной ТЭЛА, причем чаще в проксимальных отделах. Достоверный критерий ТГВ – несжимаемость вены при давлении датчиком в проекции сосуда до полного исчезновения просвета. Отсутствие кровотока по сосуду при цветовом доплеровском сканировании свидетельствует об окклюзирующем тромбе. Наличие в просвете вены однородных структур не связанных со стенкой вены, фиксированных только у основания говорит о флотирующем тромбе, -наиболее эмбологенном. При отсутствии признаков ТГВ у пациентов с ТЭЛА необходимо исключить наличие тромбов в венах таза, нижней полой вены, с дополнительной визуализацией печеночных, почечных и гонадных вен. Выявление проксимального тромбоза глубоких вен при компрессионной ультрасонографии у больных с клиническим подозрением на ТЭЛА подтверждает диагноз острой ТЭЛА (I,B).

VIII. Прогноз при ТЭЛА

Клинически оцениваемая тяжесть пациента является отправной точкой для оценки тяжести ТЭЛА и ее прогноза. Для стратификации риска ранней смерти от ТЭЛА экспертами ЕОК с 2008г. рекомендуется использовать маркеры риска ранней смерти при ТЭЛА (табл.4).

Табл.4. Маркеры риска ранней смерти при ТЭЛА

1.Клинические признаки	Шок или стойкая артериальная гипотензия (АДсист.<90мм.рт.ст. или относительное снижение его на 40 мм.рт.ст. и более продолжительностью дольше 15 мин.), при отсутствии других причин (аритмия, гиповолемия, сепсис)
2.Признаки дисфункции правого желудочка	При ЭхоКГ - дилатация ПЖ, гипокинез свободной стенки ПЖ, признаки перегрузки ПЖ давлением. При МСКТ - дилатация ПЖ. При оценке биомаркеров крови – повышение уровня мозгового натрийуретического пептида (или N-концевого фрагмента его предшественника). При катетеризации сердца – повышение давления в ПЖ (АДсист. > 60 мм.рт.ст. и АДдист. > 15 мм.рт.ст.).
3.Признаки повреждения миокарда	Повышенный уровень сердечных тропонинов Т и I в крови.

Немедленная (у постели больного) оценка наличия данных маркеров позволяет стратифицировать ТЭЛА на эмболию высокого, промежуточного и низкого риска (ЕОК, 2014), что позволяет выбрать рациональную диагностическую и лечебную тактику ведения пациента (табл.6.). У пациентов с острой ТЭЛА без шока и гипотонии для дифференциальной диагностики низкого или промежуточного риска ТЭЛА ЕОК (2014) предложено использовать шкалу PESI или sPESI (IIa, B).

Для оценки прогноза 30-дневной летальности при ТЭЛА наиболее распространенение получила шкала PESI (Pulmonary Embolism Severity Index), включающая фоновые состояния и ключевые клинико-инструментальные. Существует развернутая шкала, подразделяющая пациентов на 5 групп риска, а также упрощенная шкала PESI (sPESI) (табл.5).

Табл.5. Индекс оценки тяжести ТЭЛА, шкала PESI

Показатель	Основная шкала PESI	Упрощенная шкала sPESI
Возраст	Количество лет	1 балл, если возраст >80лет
Мужской пол	+10 баллов	–
Рак	+30 баллов	1 балл
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1 балл
Хроническое заболевание легких	+10 баллов	1 балл
Частота пульса >110 в минуту	+20 баллов	1 балл
САД <100 мм рт.ст.	+30 баллов	1 балл
Частота дыхания \geq 30 в минуту	+20 баллов	–
Дезориентация, летаргия, ступор, кома	+20 баллов	–
Температура тела <36°C	+60 баллов	–
SaO ₂ <90%	+20 баллов	1 балл
	Основная шкала PESI: Группы риска (смерть от любых причин в течение 30 дней): класс I - <65 баллов очень низкий риск (0-1,6%), класс II – 66-85 баллов низкий риск(1,7-3,5%), класс III – 86-105 баллов умеренный риск (3,2-7,1%), класс IV – 106-125 баллов высокий риск (4-11,4%), класс V – >125 баллов очень высокий риск (10-24,5%).	Упрощенная шкала sPESI: 0 баллов= 30-дневный риск смертельного исхода 1% (95% ДИ 0.0-2.1%) =1баллов= 30-дневный риск смертельного исхода 10,9% (95% ДИ 8.5-13.2%)

Для стратификации риска смерти у пациентов с ТЭЛА, обусловленной в том числе и коморбидностью, ЕОК, 2014 рекомендует синтетический подход, компоненты которого представлены выше (табл.6).

Табл.6. Стратификация риска ранней летальности у пациентов с ТЭЛА

Риск ранней смерти от ТЭЛА	Маркеры риска				Лечение
	Клинические (шок или гипотония)	PESI класс III-V или sPESI>1	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации	Биомаркеры повреждения миокарда	
Высокий	+	(+) ^d	+	(+) ^d	Тромболизис Эмболэктомия
Промежуточно-высокий	-	+	Оба положительны		Тромболизис
Промежуточно-низкий	-	+	Одно измерение положительно или оба отрицательны		Антикоагуляция
Низкий	-	-	Дополнительная оценка необязательна; если провели измерения, то оба маркера отрицательны		Амбулаторное лечение

Примечание: d – при наличии шока или гипотонии подтверждение шкалы PESI или биомаркеров поражения миокарда ПЖ не является обязательным для оценки высокого риска смерти.

IX. Лечебная тактика ведения пациента с ТЭЛА

1. ТЕРАПИЯ ТЭЛА ВЫСОКОГО РИСКА

Выбор патогенетического лечения зависит от тяжести ТЭЛА и риска летального исхода согласно приведенному алгоритму (рис.8.). Пациенты с шоком или гипотензией имеют высокий риск госпитальной летальности, особенно в течение первых часов. Безотлагательное внутривенное введение гепарина с последующей тромболитической терапией при отсутствии противопоказаний являются методом выбора у этой категории пациентов.

Правожелудочковая недостаточность, вызывающая снижение сердечного выброса является основным механизмом смерти при ТЭЛА. Поэтому меры по поддержанию сердечного выброса жизненно необходимы. Введение значительного объема жидкости внутривенно не рекомендовано, но умеренное – 500 мл часто по-

лезно у пациентов с гипотензией. У этой категории пациентов внутривенное капельное введение норадrenalина (от 0,5-1 до 12 (30) мкг/мин) способно улучшить насосную функцию правого желудочка за счет прямого инотропного эффекта, его коронарную перфузию путем активации периферических альфа- рецепторов и повышения системного АД. В подобных случаях вместо норадrenalина могут применяться добутамин и допамин (от 1-2 до 20 мкг/кг/мин), способные эффективно увеличить сердечный индекс. Адреналин (1-200 мкг/мин), сочетая положительные свойства норадrenalина и добутамина, не обладает системным вазодилатирующим эффектом последнего, что важно при шоковом состоянии.

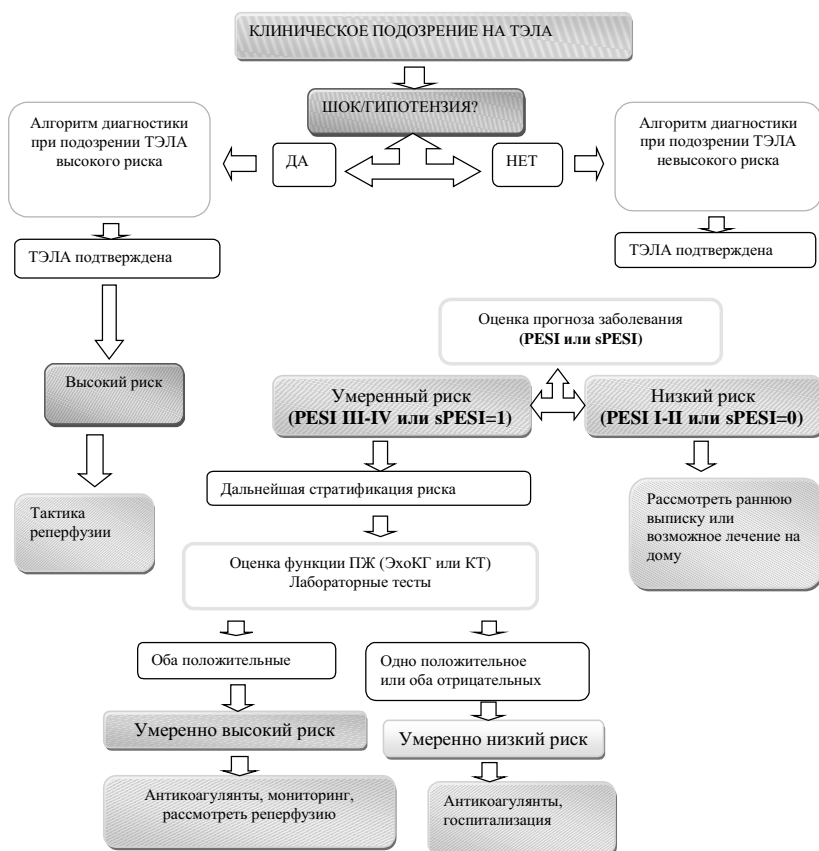


Рис.8. Алгоритм стратегии лечения ТЭЛА (ЕОК, 2014)

Терапия ТЭЛА высокого риска (ESC, 2014):

1. Рекомендуется немедленное внутривенное введение антикоагулянтов у больных с высокой вероятностью ТЭЛА не дожидаясь результатов диагностических меррорприятий (I,C).
2. У больных с высоким риском острой ТЭЛА (шок или гипотензия) начальная терапия включает внутривенное введение антикоагулянтов с нефракционированного гепарина (НФГ) (I,A) и ТЛТ (I,A).
3. В качестве антикоагулянтной терапии необходимо использовать НФГ, лечение должно быть начато без промедления (I,A).
4. Коррекция системной гипотонии для профилактики нарастания правожелудочковой недостаточности и смерти (I,C).
5. При гипотонии рекомендуются вазопрессоры (I,C).
6. При низком сердечном выбросе и нормальном АД могут использоваться инотропы (II,B).
7. Агрессивное введение жидкости не рекомендуется(III,B).
8. Кислород должен быть назначен при гипоксемии(I,C).
9. ТЛТ следует использовать при ТЭЛА высокого риска при наличии кардиогенного шока и/или артериальной гипотензии(I,A).
10. Хирургическая легочная эмболэктомия рекомендована пациентам с высоким риском острой ТЭЛА (шок или гипотензия) с противопоказаниями к тромболизису либо при неудачной тромболитической терапии (I,C).
11. Катетерная эмболэктомия или фрагментация проксимального легочного тромба могут быть рассмотрены в случае если ТЛТ противопоказана или неэффективна (IIa,C).

Терапия ТЭЛА высокого риска (Позиция АССР, 2012):

1. При обеспокоенности адекватностью подкожной абсорбции или если планируется ТЛТ предпочтительна в/в инфузия НФГ;
2. Предполагается системная ТЛТ, если нет высокого риска кровотечений(IIa,C);
3. Инвазивные катетерные методики, хирургическая эмболэктомия предполагаются у отдельных больных в случае:
 - (1) Противопоказаний к ТЛТ,
 - (2) Не эффективной ТЛТ,
 - (3) при шоке с высокой вероятностью смерти до появления эффекта фибринолитика (например, в ближайшие часы), при наличии надлежащего опыта и ресурсов (IIa,C).

**РЕКОМЕНДОВАННЫЕ СХЕМЫ ТРОМБОЛИЗИСА
ПРИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

● Стрептокиназа

250000 МЕ в качестве дозы насыщения в течение 30 минут, затем 100000 МЕ/ч в течение 12-24 ч.

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

- Урокиназа

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.

- Тканевый активатор плазминогена

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

Абсолютные противопоказания к проведению ТЛТ:

- Геморрагический инсульт или кровоизлияние в мозг неизвестного происхождения в любое время

- 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

- Известное кровотечение

Относительные противопоказания:

- Транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев

- Пероральная антикоагулянтная терапия

- Беременность или состояние после родов (1 неделя)

- Пункции несжимаемых кровеносных сосудов

- Реанимационные процедуры с риском травматизации (непрямой массаж сердца)

- Рефрактерная гипертензия (систолическое артериальное давление > 180 мм рт.ст.)

- Прогрессирующее заболевание печени

- Инфекционный эндокардит

- Пептическая язва в активной стадии

С целью оценки клинической эффективности тромболитической терапии у больных с ТЭЛА нами был проведен ретроспективный анализ медицинских карт стационарных больных, госпитализированных в отделение сосудистой хирургии Самарской областной клинической больницы им.М.И. Калинина с острым тромбозом глубоких вен нижних конечностей, подозрением на ТЭЛА.

В исследование включен 61 пациент, 25 мужчин и 36 женщин, в возрасте $51,36 \pm 3,04$ лет. Верификация диагноза ТЭЛА методом рентгенконтрастной ангиопульмонографии проведена у 42 (68,8%) больных, компьютерной томографией высокого разрешения – в 19 (31,2%) случаях. В структуре ТЭЛА у 36 (59%) обследованных диагностирована массивная ТЭЛА и у 25 (41%) больных субмассивная ТЭЛА. Согласно протоколу лечения были выделены 2 груп-

пы: 1 группа – 29 (47,5%) пациентов с ТЭЛА, в протокол которых включена ТЛТ в сочетании с гепаринотерапией; 2 группа – 32 (52,5%) пациента, получающих только гепаринотерапию в связи с имевшимися относительными противопоказаниями к тромболизису в этой группе. Группы были сопоставимы по возрасту, полу и степени тяжести ТЭЛА. Выбрана стратегия максимально ранней экстренной реперфузионной терапии. В течение первых 2 часов после постановки диагноза ТЭЛА в 1 группе ТЛТ назначена 26 (89,7%) больным и 3 (10,3%) пациентам – в течение первых 5 часов. Стрептокиназа использовалась в 27 (93,1%) случаях, пуrolаза в 2 (6,9%). Схема с болюсным введением стрептокиназы в дозе 250000 – 500000 ЕД с последующей инфузией 1000000-2000000 ЕД в течение 1 суток применена в 19 (70,4%) случаях. 8 (29,6%) больным введение стрептокиназы 1500000 ЕД проведено в течение первых 5 часов. Эффективность ТЛТ оценивалась на следующие сутки с помощью контрольной рентгенконтрастной ангиопульмонографии. По результатам исследования – полная реканализация после ТЛТ отмечена у 16 (55,2%) обследованных, частичная реканализация с увеличением диаметра окклюзированного сосуда более 50% наблюдалась – у 8 (27,6%). Частичная реканализация при увеличении диаметра сосуда менее 50%, требующая пролонгирования ТЛТ, выявлена у 6 (20,7%). У 4 пациентов возникла необходимость в пролонгировании тромболизиса: стрептокиназой в дозе 750000 – 3000000 ЕД, и в 2 случаях пуrolазой – 2000000 ЕД и 2500000 ЕД.

По данным ЭхоКГ в группе ТЛТ отмечено достоверное снижение СДЛА на фоне проводимого лечения с $44,8 \pm 5,29$ до $16,24 \pm 5,29$ (мм.рт.ст.), $p < 0,01$, а так же уменьшение конечно-диастолического размера правого желудочка с $3,18 \pm 0,14$ до $2,6 \pm 0,30$ (см), $p < 0,05$. Геморрагические осложнения развились в 1 группе в 5 (8,2%) наблюдениях: в виде фатального внутривнутричерепного кровоизлияния в 1 случае, носового кровотечения у 1 больного и небольших кровотечений из мест пункции у 3 пациентов; во 2 группе геморрагические кровотечения зарегистрированы в 3 (4,9%) случаях (2 – небольшие кровотечения из желудочно-кишечного тракта и 1 – носовое кровотечение). Рецидивов ТЭЛА на фоне проводимой терапии в обеих группах отмечено не было. Уровень летальности во 2 группе по сравнению с группой ТЛТ был достоверно выше 11 (18%) против 6 (9,8%), $p < 0,05$ соответственно.

Таким образом, выбранная стратегия максимально ранней экстренной реперфузионной терапии в течение первых 2 часов после постановки диагноза ТЭЛА позволяет достоверно улучшить легочную гемодинамику, способствует эффективному снижению летальности и благоприятному прогнозу.

Согласно рекомендациям, тромболизис максимально эффективен в первые 48 ч, однако ТЛТ может быть успешной у пациентов, у которых первые клинические симптомы ТЭЛА появились 6-14 суток назад. Предпочтительны схемы с ускоренным введением в течение 2 часов. Селективный тромболизис с непосредственным введением препарата в легочную артерию не имеет преимуществ перед системной ТЛТ. В связи с высоким риском кровотечений из мест введения катетера для инфузии фибринолитика необходимо использовать периферические вены.

2. ТЕРАПИЯ ТЭЛА НЕВЫСОКОГО РИСКА (ESC, 2014)

У большинства пациентов с низким и промежуточным риском необходимости в проведение ТЛТ нет. Терапия предполагает использование антикоагулянтов по крайней мере в течение 3 месяцев. В течение этого периода выделяют острую фазу, требующую как правило парентеральной антикоагуляции (НФГ или НМГ или фондапаринукс) в течение первых 5-10 дней.

1. Антикоагулянтная терапия должна быть начата без промедления у больных с промежуточной вероятностью ТЭЛА не дожидаясь результатов диагностического скрининга (I,C).

2. Для начального лечения больных с промежуточным или низким риском острой ТЭЛА рекомендована терапия парентеральными антикоагулянтами (низкомолекулярным гепарином (НМГ) или фондапаринуксом) (I,A).

3. Параллельно с парентеральными антикоагулянтами пациентам с промежуточным или низким риском острой ТЭЛА рекомендовано начинать терапию антагонистом витамина К (АВК) с целевым значением международного нормализованного отношения (МНО) 2-3 (I,B).

4. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) – ривароксабан (15 мг два раза в день 3 недели, затем 20 мг в день) или апиксабан (10 мг два раза в день 7 дней, затем 5 мг дважды в день) рассматриваются в качестве альтернативы комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК при промежуточном или низком риске острой ТЭЛА (IB). Дабигатран (150 мг два раза в день, 110 мг два в день для пациентов старше 80 лет или принимающих верапамил) рекомендован после введения в острую фазу парентеральных антикоагулянтов вместо варфарина (IB). НОАК (дабигатран, ривароксабан, апиксабан) не показаны больным с тяжелой почечной недостаточностью (IIIА),противопоказаны беременным.

5. Рутинное назначение тромболитической терапии (ТЛТ) не рекомендовано при ТЭЛА с низким и промежуточным риском (III,B).

6. ТЛТ должна быть рассмотрена у больных промежуточно-вы-

сокого риска острой ТЭЛА и с клиническими признаками гемодинамической декомпенсации (IIa,B).

7. Хирургическая легочная эмболизация может рассматриваться у пациентов промежуточно-высокого риска острой ТЭЛА, если ожидаемый риск кровотечения при ТЛТ высокий(IIb, C).

8. Пациенты с острой ТЭЛА низкого риска могут быть выписаны (ранняя выписка) для продолжения лечения в домашних условиях при надлежащем амбулаторном контроле и адекватной антикоагулянтной терапии (IIa, B).

3. АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

Знание классического коагуляционного каскада и точек приложения современных антикоагулянтов необходимо для оптимального выбора препарата при терапии ТЭЛА (рис 9.).

I. Внутренний путь свертывания II. Внешний путь свертывания

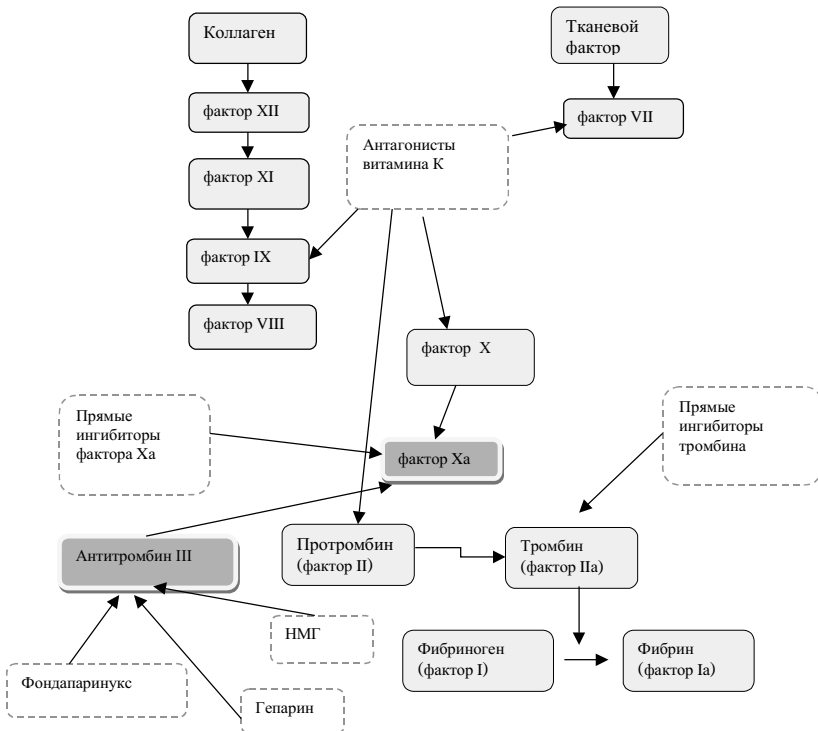


Рис.9. Схема коагуляционного каскада и точек приложения современных антикоагулянтов при терапии ТЭЛА

Своевременная активная тактика антикоагулянтной терапии способна значительно снизить риск смерти и рецидивов тромбозов. ЕОК (2014) рекомендовано введение антикоагулянтов у пациентов с высокой вероятностью ТЭЛА еще в процессе диагностического процесса до подтверждения диагноза. В качестве стартовой терапии (табл.7) одобрено использование НФГ (внутривенно), НМГ (подкожно) и фондапаринукса (подкожно).

Табл.7. Дозы антикоагулянтной терапии ТЭЛА

Препарат	Доза
НФГ	80 ЕД/кг(или 5000 ЕД) в/в болюс, далее инфузия 18 ЕД/кг/ч(<1670 ЕД/ ч или 40000/сут) под контролем АЧТВ через 4-6ч (в 1,5-2,5 раз выше исходного)
НМГ	Далтепарин 100 МЕ/кг 2 раза в сутки под кожу живота (или 200 МЕ/кг 1 раз в сутки); Надропарин 86 ЕД/кг 2 раза в сутки под кожу (или 171 ЕД/кг 1 раз в сутки); Эноксипарин 1 мг/ кг 2 раза в сутки под кожу (или 1,5 мг/ кг 1 раз в сутки);
Фондапаринукс (Арикстра)	Под кожу 5мг при массе тела до 50кг 1 раз в сутки; 7,5мг при массе тела 50-100кг 1 раз в сутки; 10мг при массе тела свыше 100кг 1 раз в сутки.

Для контроля НФГ учитывают активированное частичное тромбластиновое время (АЧТВ) через 4-6ч после введения болюса и далее через 3 часа после коррекции дозы или 1 раз в день после достижения терапевтической дозы. Введение НФГ до целевого уровня АЧТВ в 1,5-2,5 раз выше исходного экспертами ЕОК рекомендуется в качестве стартовой терапии больных с высоким риском кровотечений или с тяжелой почечной дисфункцией (IC). Дозу НМГ подбирают с учетом уровня анти-Ха активности. Коррекция дозы НМГ и целесообразность назначения оправданы при почечной недостаточности (при клиренсе креатинина <30 мл/мин предпочтителен перевод на НФГ), при высоком риске кровотечений (НФГ – препарат выбора: учитывая более короткую длительность действия возможна быстрая отмена препарата при развившемся кровотечении). Контроль тромбоцитов необходим при назначении как НМГ, так и НФГ в связи с возможным развитием гепарининдуцированной тромбоцитопении. Антикоагулянтная терапия (НФГ, НМГ, Фондапаринукс) проводится не менее 5 суток и

может быть заменена антагонистом витамина К только при МНО превышающем 2,0 в двух определениях с интервалом 1 сутки(IA).

Фондапаринукс – селективный ингибитор Ха, обладающий 100% биодоступностью при подкожном введении с периодом полувыведения 17-20ч, не требует мониторинга показателей крови и является альтернативой НМГ. Длительность антикоагулянтного эффекта фондапаринукса 24ч. Препарат не связывается с белками плазмы и практически не взаимодействует с тромбоцитами, обладает предсказуемым антикоагулянтным эффектом, противопоказан при клиренсе креатинина <20 мл/мин. Антитокс фондапаринукса отсутствует. При неконтролируемом кровотечении у пациентов, получающих фондапаринукс, эффективен рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa.

Среди непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) широкое клиническое применение получил варфарин. Лечение пероральным варфарином, учитывая отсроченный эффект АВК, необходимо назначать параллельно с парентеральным введением лечебных доз антикоагулянтов в течение не менее 5 дней. Парентеральное введение антикоагулянтов может быть прекращено при достижении терапевтических значений международного нормализованного отношения (МНО) до 2,0-3,0 дважды с интервалом 1 сутки. У лиц пожилого возраста, больных со сниженным интеллектом, истощенных, с хронической сердечной недостаточностью, недавней крупной операцией начальная доза варфарина не должна превышать 5 мг. У молодых лиц без тяжелой сопутствующей

Табл. 9. Алгоритм подбора дозы варфарина (АССР, 2012)

Первые 2 дня – по 2 таблетке (5 мг) однократно вечером после ужина		
Утром определить МНО		
3 день	МНО <1,5	Увеличить суточную дозу на 1/2 таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 1,5-2	Увеличить суточной дозы на 1/4 таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 2-3	Оставить суточную дозу без изменений. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО 3-4	Уменьшить суточную дозу на 1/4 таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
	МНО >4	Пропустить один прием, далее уменьшить суточную дозу на 1/2 таблетки. Определить МНО через 1-2 дня.
4-5 день	Утром определить МНО. Алгоритм соответствует 3-му дню. Если подбор дозы осуществляется более 5-ти дней, дальнейшая кратность определения МНО -1 раз в 2 дня с использованием алгоритма 3-го дня.	

Табл.10. Ведение больных, получающих варфарин, при высоких значениях МНО или кровотечениях (АССР, 2012)

Состояние	Вмешательство
МНО выше терапевтического, но ниже 5, нет значимого кровотечения.	Снизить или пропустить дозу варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить прием варфарина в более низкой дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Если варфарин лишь немного выше верхней границы терапевтического диапазона, снижения дозы может не потребоваться.
МНО > 5, но < 9, нет значимого кровотечения.	Пропустить 1 или 2 дозы варфарина. Мониторировать МНО более часто и возобновить прием варфарина в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона. Возможно также пропустить дозу и дать витамин К (1-2,5 мг внутрь), особенно если риск кровотечений повышен. Если требуется более быстрое устранение действия варфарина из-за необходимости неотложного хирургического вмешательства, можно дать витамин К (≤ 5 мг внутрь) с ожиданием, что снижение МНО произойдет в ближайшие 24 часа. Если МНО все еще остается высоким, можно дать дополнительную дозу витамина К1 (1-2 мг внутрь).
МНО ≥ 9 , но ниже 9; нет значимого кровотечения.	Приостановить лечение варфарином и дать более высокую дозу витамина К1 (2,5-5 мг внутрь) с ожиданием, что МНО существенно уменьшится в ближайшие 24-48 часов. Мониторировать МНО более часто и при необходимости использовать дополнительные дозы витамина К1. Возобновить варфарин в надлежащем образом измененной дозе, когда МНО вернется в границы терапевтического диапазона.
Серьезное кровотечение при любом повышении МНО	Приостановить лечение варфарином и использовать витамин К1* (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии), дополненный свежезамороженной плазмой, концентратом протромбинового комплекса или рекомбинантным фактором свертывания крови VIIa, в зависимости от неотложности ситуации. При необходимости введение витамина К1 можно повторить через 12 часов.
Угрожающее жизни кровотечение	Приостановить лечение варфарином и использовать свежезамороженную плазму, концентрат протромбинового комплекса или рекомбинантный фактор свертывания крови VIIa, дополненные витамином К1 (10 мг в виде медленной внутривенной инфузии). При необходимости повторить в зависимости от величины МНО.

* Недоступен в РФ

патологии возможен подбор дозы с 10 мг. Алгоритм подбора дозы варфарина, обеспечивающей терапевтический диапазон МНО, представлен в табл.9. После достижения стабильных терапевтических значений МНО необходимо определять показатель 2-3 раза в неделю в первые 1-2 недели, а затем реже в зависимости от стабильности МНО, но не реже, чем каждые 4 недели. В случае необходимости коррекции дозы следует повторить процесс мониторинга МНО, пока не будет зафиксирован стабильный результат. Подходы к ведению больных с высокими значениями МНО, представлены в табл.10.

4. РАННЯЯ ВЫПИСКА ИЗ СТАЦИОНАРА И ЛЕЧЕНИЕ НА ДОМУ

Несомненно, обсуждаемая категория пациентов должна принадлежать к группе низкого риска ранних осложнений. В целом количество подобных случаев составляет от 13 до 50% ТЭЛА. Было апробировано несколько подходов в выделении такой категории пациентов. Наиболее простой является упрощенная схема PESI – индекс тяжести легочной эмболии, который высокоспецифичен для выявления пациентов с низким риском, но прямых исследований пригодности его применения с целью отбора пациентов для амбулаторной терапии не проводилось. В небольших исследованиях после короткого пребывания в стационаре (в течение от 1 до 5 дней) где было начато лечение антикоагулянтами пациенты рандомизировано разделялись на основную группу, продолжившую лечение амбулаторно и группу сравнения, лечившуюся в стационаре. Метаанализ 14 трайлов показал отсутствие различий в частоте рецидивов ТГВ, кровотечений и летальности. В основном, терапия в обеих ветвях осуществлялась НМГ с ранним назначением варфарина. Амбулаторное ведение пациентов с ТЭЛА должно получить большее распространение в связи с доступностью новых антикоагулянтов, обеспечивающих сопоставимую эффективность, большую безопасность, простоту дозирования и экономическую целесообразность. В итоге, рекомендация по ранней выписке пациентов с низким риском осложнений при наличии амбулаторной помощи и должной организации лечения антикоагулянтами по мнению экспертов ЕОК имеет высокий уровень одобрения IIА,В.

5. ТЭЛА У БЕРЕМЕННЫХ

Диагностика ТЭЛА у беременных проводится с применением апробированных подходов, изложенных выше (IC). Определение D-димера при его отрицательном значении позволяет отказаться от методов, использующих ионизирующее излучение, поскольку его отрицательное прогностическое значение такое же, как и у не

беременных. Существуют трудности с оценкой положительных значений теста на Д-димер, поскольку при беременности физиологический уровень его повышен. Если Д – димер повышен, венозная компрессионная ультрасонография может быть рассмотрена как метод, альтернативный методикам с применением ионизирующего излучения, поскольку выявление проксимального венозного тромбоза косвенно подтверждает ЛЭ. Перфузионная сцинтиграфия легких обладает в два раза меньшей лучевой нагрузкой по сравнению с КТ и может использоваться для исключения ТЭЛА у беременных при нормальной Р-грамме грудной клетки. КТ должна рассматриваться в ситуации, когда имеются патологические находки на Р-грамме или нет возможности проведения сцинтиграфии легких.

Лечение ТЭЛА у беременных без проявлений шока и гипотензии основано на применении гепаринотерапии, поскольку гепарины не проникают через плацентарный барьер и не поступают в молоко в существенных количествах. НМ гепарины хорошо изучены, их безопасность подтверждена. Они должны дозироваться соответственно массе тела. Определение дозы по активности Ха фактора может быть необходима при снижении фильтрационной функции почек или выраженным ожирением. Нефракционированный гепарин не противопоказан, но его введение неудобно, поскольку должно контролироваться по АЧТВ. Фондапаринукс при беременности не должен применяться, поскольку не изучен. АВК проникают через плаценту и вызывают эмбриопатию в течение 1 триместра, в третьем триместре их применение способно вызвать кровотечение у плода, неонатальную геморрагию или отслойку плаценты. Новые антикоагулянты у беременных противопоказаны.

Ведение родов требует особенного внимания. Эпидуральная анестезия может применяться только после прекращения введения НМГ не менее 12 часов до родов. Возобновление НМГ может быть продолжено через 12-24 часа после удаления эпидурального катетера. После родов вместо гепаринотерапии можно назначить АВК. Они должны использоваться по крайней мере через 6 недель после родов при минимальной продолжительности лечения – 3 месяца. Их можно использовать у кормящих.

Небольшой опыт тромболитической терапии у беременных связан с использованием тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг в течение 2 часов. Риск осложнений у них был сопоставим с риском у небеременных. Тромболитики не должны использоваться в перипартальном периоде, за исключением критических состояний.

Х. Новые оральные антикоагулянты в лечении острых венозных тромбозов и их вторичной профилактике

Учитывая узкий терапевтический диапазон варфарина, индивидуальную чувствительность, частую резистентность к препарату, а также необходимость регулярного мониторинга антикоагулянтного эффекта с частой коррекцией дозы, взаимодействие со многими пищевыми продуктами и лекарственными веществами, возникла необходимость в поиске новых оральных антикоагулянтов (НОАК). В настоящее время в клинической практике используются пероральные селективные антикоагулянты нового поколения двух групп – I) прямые ингибиторы тромбина (фактор IIa) Дабигатрана этексилат и прямые ингибиторы Ха (Ривароксабан и Аписксабан).

I) Дабигатрана этексилат является высокоспецифичным прямым ингибитором тромбина (фактора IIa). В отличие от варфарина, дабигатрана этексилат обеспечивает быстрое начало действия (время достижения $C_{max} = 0,5 - 2$ ч) и окончание действия ($T_{1/2} = 12-14$ ч), эффективную, предсказуемую и стойкую антикоагуляционную терапию с низким потенциалом межлекарственных взаимодействий независимо от приема пищи, а также без необходимости в рутинном лабораторном мониторинге коагуляции и корректировке дозы.

В феврале 2014 г. FDA зарегистрированы новые показания к применению дабигатрана этексилата:

1. Лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями

2. Профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.

Эффективность препарата Прадакса в дозировке 150 мг дважды в сутки при неотложной терапии и вторичной профилактике рецидива венозной тромбоза (ВТЭ) была доказана в 4 клинических исследованиях с участием 9732 пациентов: RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE (рис.10). Был доказан благоприятный профиль безопасности препарата и меньший риск развития кровотечений по сравнению с варфарином.

● В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании RE-COVER (2009 г.) оценивалась эффективность и безопасность дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином для лечения острой венозной тромбоза у 2562 пациентов с подтвержденным диагнозом острого ТГВ и/или ТЭЛА.

Дабигатрана этексилат: программа клинических исследований



Рис. 10. Программа клинических исследований RE-COVER, RE-COVER II, RE-MEDY, RE-SONATE

Обзор

Исследования RE-COVER и RE-COVER II: дизайн

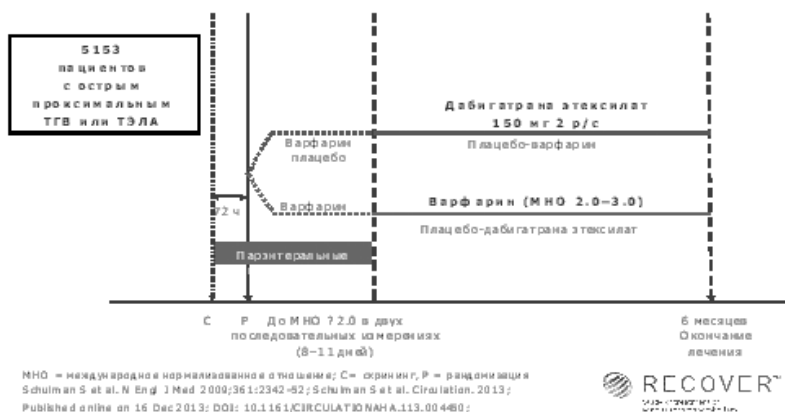


Рис. 11. Дизайн клинических исследований RE-COVER, RE-COVER II

Дизайн исследования (рис.10): 6-месячная терапия дабигатраном этексилат в фиксированной дозе 150 мг 2 раза в день в первой группе (n=1274) и варфарином во второй группе (n=1265) в дозе необходимой для достижения целевого уровня МНО (2-3) после начальной терапии парентеральными антикоагулянтами (гепаринами) в течение 5-11 дней в обеих группах.

Первичными конечными точками являлись повторные венозные тромбоэмболии и случаи ВТЭО с фатальным исходом.

Конечные точки безопасности: частота больших кровотечений и клинически значимых кровотечений, а также риск любого кровотечения в течение 6 мес терапии.

Результаты:

1. Дабигатрана этексилат в дозе 150 мг 2 раза в сутки сравним по эффективности с варфарином в адекватно подобранной дозе, с достижением целевого уровня МНО 2-3 (рис.11). Повторные венозные тромбоэмболии и фатальные ТЭЛА были зарегистрированы у 2,4% пациентов в группе дабигатрана и 2,1% – в группе варфарина, $p < 0,001$.

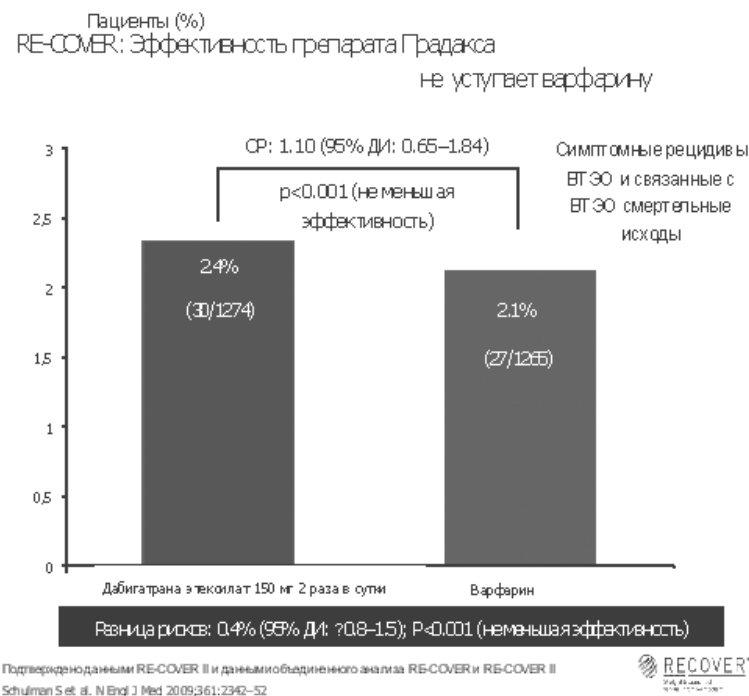


Рис. 12. Уровень повторных венозных тромбоэмболий и фатальных ТЭЛА в исследовании RE-COVER.

2. Дабигатрана этексилат имеет сравнимую с варфарином частоту больших кровотечений. Статистически значимых различий по группам по количеству больших кровотечений отмечено не было (1,6% – на дабигатране, 1,9% – на варфарине).

3. Статистически достоверное снижение частоты клинически значимых кровотечений на дабигатране этексилате: 5,6% и 8,8% соответственно при $p=0,002$.

4. Существенное снижение риска любых кровотечений на 29% при приеме дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином. Достоверные отличия были получены при сравнении частот любых кровотечений к 6-му месяцу терапии: у 16,1% пациентов, получавших дабигатран этексилат, и 21,9% – получавших варфарин ($HR=0,71$ (95% CI, 0.59 – 0.85; $p<0,001$)).

Рандомизированное двойное слепое с двойным контролем клиническое исследование RE-COVER II (2013 г.) – включило 2568 пациентов с острой венозной тромбоэмболией.

В исследовании группы были рандомизированы (рис. 10): 1 группа ($n=1279$) получали лечение дабигатраном этексилат в постоянной дозе 150 мг 2 раза в день в течение 6 мес. и подобным варфарину плацебо; 2 группа контроля ($n=1289$) – активный варфарин в подобранной дозе с МНО 2-3 и подобное дабигатрану плацебо. Перед рандомизацией пациенты в обеих группах получали парентеральные антикоагулянты (НМГ или НФГ) в течение по крайней мере первых 5-11 дней.

Основная конечная точка эффективности: 6-месячный уровень повторных венозных тромбоэмболий и смертельных случаев ВТЭО.

Конечные точки безопасности: частота больших кровотечений, клинически значимых кровотечений и риск любых кровотечений к 6 месяцу терапии.

Результаты:

1. Повторные венозные тромбоэмболии и смертельные случаи ВТЭО в течение 6 мес. в группе дабигатрана выявлены в 2,3% против 2,2% у пациентов, получавших варфарин ($HR=1,08$; 95% CI, 0,64-1,8; absolute risk difference 0,2%; 95% CI, -1 to 1.3; $p<0,001$).

2. Большие кровотечения произошли в 1,2% в группе дабигатрана этексилата и в 1,7% в группе варфарина ($HR=0,69$; 95% CI, 0,36-1,32).

3. Объединенная конечная точка больших и клинически значимых кровотечений была ниже при приеме дабигатрана этексилата (5,0% против 7,9%, $HR=0,62$; 95% CI, 0,45-0,84).

4. Частота любых кровотечений зарегистрирована у 15,6% пациентов, получавших дабигатран этексилат, и 22,1% – получавших варфарин ($HR=0,67$; 95% CI, 0,56-0,81).

Объединенный анализ данных клинических исследований RE-COVER и RE-COVER II (n=5107)

Результаты:

1. Эффективность для основной конечной точки была сравнима между группами дабигатрана этексилата и варфарина в течение 6 мес. (2,4% vs. 2,2%, HR=1,09; 95% CI 0,76-1,57).

2. В группах дабигатрана этексилата и варфарина отмечена сравнимая частота больших кровотечений (1,4% vs. 2,0%, HR=0,73; 95% CI, 0,48-1,11).

3. Снижение частоты клинически значимых кровотечений при применении дабигатрана этексилата (5,3% vs. 8,5%, HR= 0,62; 95% CI, 0,50-0,76).

4. Снижение риска любых кровотечений при приеме дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином (HR=0,7; 95% CI, 0,61-0,79).

Схема назначения Дабигатрана этексилата, указанная в инструкции по применению зарегистрирована на основании клинических исследований и в соответствии с действующими рекомендациями осуществляется у пациентов острой ТЭЛА после периода лечения парентеральными антикоагулянтами. Режим дозирования для большинства пациентов составляет 150 мг 2 раза в день и не требует подбора дозы в дальнейшем.

XI. Профилактика повторных тромбозов

Регистры пациентов выписанных из стационаров с симптоматическими ТГВ или ТЭЛА говорят о 9-11% летальности в течение 30 дней, а частота смерти в течение 3 месяцев составляет 8,6-17%. Длительное лечение антикоагулянтами призвано уменьшить частоту ТГВ и, соответственно ТЭЛА как основного осложнения. Частота повторных ТГВ не зависит от клинической манифестации первого проявления – изолированного ТГВ или ТЭЛА. Опыт клинических исследований позволил сформулировать ряд положений 1) пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянты не менее 3 месяцев 2) после отмены антикоагулянтов риск повторных рецидивов если отмена произошла в сроки 6-12 месяцев ожидается такой же как и через 3 месяца 3) долговременная терапия антикоагулянтами позволяет снизить риск событий на 90% , но эта польза частично коменсируется увеличением значимых кровотечений на 1% в год. Профилактика, основанная на АВК оказалась высокоэффективной в течение срока их применения, но после их отмены влияние на риск рецидивов исчезает. Очевидно , что антикоагулянты должны отменяться когда риск кровотечений превышает вероятность тромбозов.

Онкозаболевание в активной фазе является главным фактором риска повторных ТГВ с частотой рецидивов до 20% в течение 12 месяцев. Поэтому онкобольные являются кандидатами на антикоагулянтную терапию после эпизода ТЭЛА в течение неопределенного времени. Рандомизированное исследование показало, что Дальтепарин в дозе 200 мкг/кг 1 раз в день вводимый подкожно в течение 4-6 недель, с последующей однократной дозировкой, составляющей 75% в день от первоначальной в течение 6 месяцев более эффективен, чем варфарин для профилактики рецидивов. Лечение позже 6 месяцев менее определено, рекомендуется назначение НМГ или варфарина в течение активной фазы болезни.

Наблюдения за пациентами, перенесшими ТЭЛА после отмены антикоагулянтов продемонстрировало частоту рецидивов 2,5% если ТЭЛА возникло на фоне провоцирующих факторов, и 4,5% в год при их отсутствии. К таким факторам относят хирургические операции, инфекцию, иммобилизацию, травмы, беременность, гормонзаместительную контрацепцию на момент ТЭЛА (ТГВ). Для тех, у кого первичное событие развилось в отсутствие перечисленных факторов, ТЭЛА (ТГВ) относится к непровоцированной и лечение может быть ограничено приемом варфарина или новых антикоагулянтов в течение 3 месяцев.

Существует также перечень состояний в 1,5-2 раза увеличивающих риск рецидивов, соответственно эти пациенты могут быть рассмотрены для неопределенно долгой антикоагулянтной терапии:

- a. Два и более эпизода ТГВ в анамнезе
- b. Антифосфолипидный синдром
- c. Наследственная тромбофилия: волчаночный антикоагулянт, дефицит протеинов C и S, гомозиготный фактор V Leiden, гомозиготы по протромбину G20210A
- d. Остаточный тромб проксимальной вены
- e. Сохранение правожелудочковой дисфункции (ЭХОКГ) при выписке.

Вероятность повторного ТГВ в клинической практике англоязычных стран традиционно оценивается если у пациента имеется не менее 2 признаков (HER DOOR): 1) Гиперпигментация, отек или краснота любой из нижних конечностей 2) Положительный Д-Димер 3) Ожирение 4) Возраст более 65 лет.

Эксперты ЕОК, 2015 считают, что до сих пор не существует достаточно апробированной шкалы риска кровотечений для пациентов, получающих лечение по поводу ТГВ. Факторами риска кровотечений следует считать 1) возраст более 75 лет 2) предыдущие желудочнокишечные кровотечения 3) инсульты в анамнезе любой этиологии 4) хронические заболевания почек и печени 5) сопутствующая дезагрегатная терапия (по возможности следует избе-

гать) 6) плохой антикоагуляционный контроль – например, переменные параметры МНО при лечении варфарином. Шкала HASBLAD, применяющаяся для оценки риска кровотечений у пациентов с хроническими формами фибрилляции предсердий имеет похожие рубрики (добавлен существенный фактор – артериальная гипертензия) очевидно, вполне может быть использована с той же целью и у пациентов на антикоагулянтной терапии для профилактики ТГВ, тем более, что рекомендуемые параметры МНО при лечении варфарином и дозы новых антикоагулянтов при этих состояниях совпадают.

● Подход, ставший классическим к ведению пациентов, перенесших ТЭЛА/ТГВ, предполагает продленное лечение варфарином в подобранной дозе -целевое МНО=2,0-3,0 (ESC, 2008):.

1. на протяжении 3 мес при преходящем риске тромбозмболии (I,A);

2. от 3 мес и более при первом эпизоде идиопатической тромбозмболии (I,A);

3. постоянно при рецидивах идиопатической тромбозмболии или в случае сохранения факторов риска (I,A).

4. у больных с ТЭЛА и раком должна быть рассмотрена возможность применения НМГ в течение первых 3-6 мес (IIa,B). Лечение АВК продолжается неопределенно долго или до того момента, когда рак считается излеченным (I,C).

5. У больных, получающих длительную антикоагуляцию, соотношение риск/польза должны оцениваться регулярно через равные промежутки времени (I,C).

Достижение устойчивого контроля МНО в диапазоне целевого с ежемесячным контролем показателя является ключевым моментом. При стабильных показателях МНО в течение 6 мес, возможен более редкий контроль – 1 раз в 3 мес (ACCP, 2012).

В случаях, когда терапию АВК использовать нельзя, альтернативой является продолжение гепаринотерапии (подкожно). После стартовой терапии лечебных доз НМГ на протяжении 5 дней, по рекомендациям экспертов необходимо продолжить введение лечебной дозы, уменьшить дозу на 75 % от лечебной или использовать дозы НМГ несколько большие, чем профилактические (промежуточные дозы НМГ – далтепарин 5000 МЕ подкожно 2 раза в сутки, эноксапарин 40 мг 2 раза в сутки, НФГ 10000ЕД подкожно 2 раза в сутки).

При наличии гепарининдуцированной тромбоцитопении в анамнезе препаратом выбора для профилактики ВТЭО является фондапаринукс.

● Ривароксабан 15 мг 2 раза 3 нед., затем 20 мг 1 раз [EINSTEIN (2012); EMA, 18.10.2012; FDA, 2.11.2012].

- Дабигатран 150 мг 2 раза в день [RE-MEDY, RE-SONATE]
- После прекращения приема оральных антикоагулянтов возможно продолжение до 3 лет приема аспирина 100 мг [ASPIRE, WARFASA] с уменьшением риска повторных ВТЭ на 42% в сравнении с плацебо без увеличения частоты клинически значимых кровотечений.

Эффективность и безопасность перорального применения дабигатрана этексилата по 150 мг 2 раза в день в качестве долгосрочной вторичной профилактики ВТЭ в сравнении с подобранными дозами варфарина (МНО 2-3) изучены в Международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании RE-MEDY (2011г) с активным контролем в параллельных группах.

Дизайн исследования (рис.11): включено 2866 (n=1430/1426) пациентов с объективно подтвержденным острым проксимальным ТГВ или ТЭЛА, получавших ранее стандартную антикоагулянтную терапию в течение 3-12 мес, или, принимавших дабигатран в ходе исследований RE-COVER или RE-COVER II по оценке эффективности непродолжительного приема препарата. Риск повторных венозных тромбозов в группах был повышенным. Длительность дополнительной терапии в группах составила от 6 до 36 мес.

Основной комбинированный критерий эффективности: частота развития повторных клинически выраженных подтвержденных венозных тромбозов и смертность, связанная с ВТЭО.

Критерии безопасности: частота развития тяжелых и клинически значимых нетяжелых кровотечений.

RE-MEDY результаты:

1. Дабигатрана этексилат оказался эффективным при длительной терапии и вторичной профилактике клинически выраженной венозной тромбозии (рис.12). Рецидивы ВТЭО и смертельные ВТЭО зарегистрированы у 26 (1,8%) пациентов группы дабигатрана и 18 (1,3%) пациентов группы варфарина ($p=0,01$ для не меньшей эффективности).

2. Дабигатрана этексилат более безопасен в сравнении с варфарином в отношении риска кровотечений (рис.13). Наблюдалось в 2 раза меньше эпизодов массивного кровотечения в случае применения дабигатрана этексилата по сравнению с варфарином: 0,9% против 1,8% (снижение ОР на 48%, $p=0,06$).

3. Отмечено достоверное меньшее число клинически значимых кровотечений (включая большие кровотечения) в группе дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином: 5,6% против 10,2% (снижение ОР на 46%, $p<0,001$).

4. Риск любых кровотечений достоверно ниже в группе дабигатрана на 29%.

RE-MEDY™: Прадакса как средство долговременной профилактики рецидивов ВТЭО

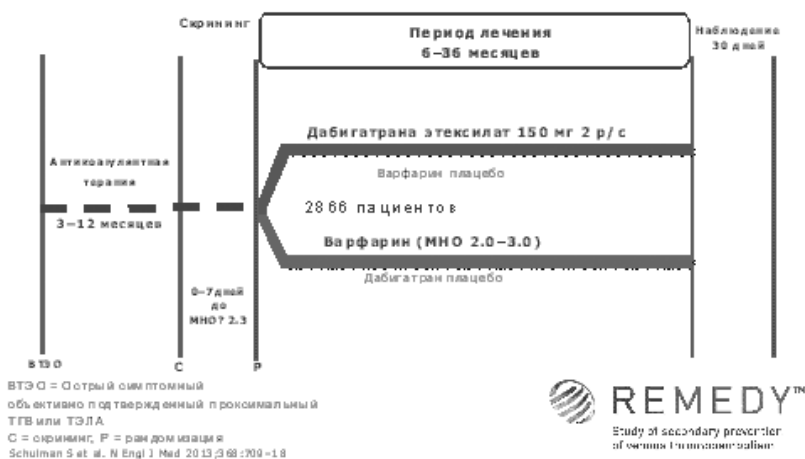
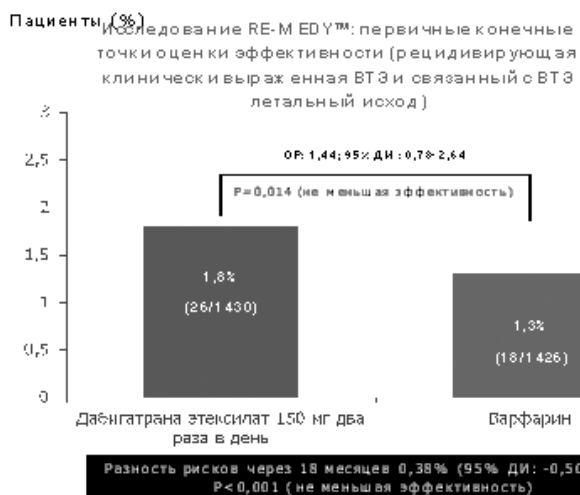


Рис.13. Дизайн исследования RE-MEDY.

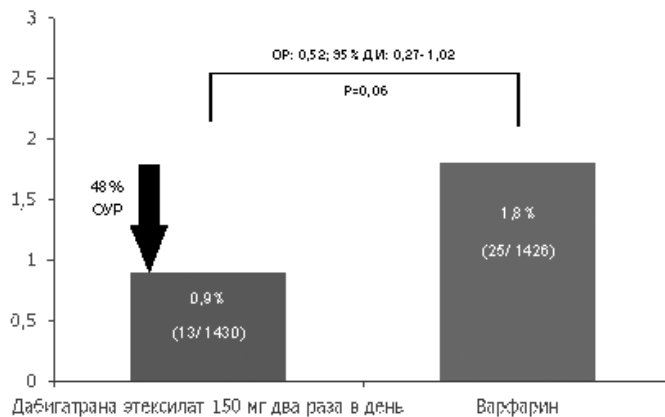


AN-001-010-12.0001; OR-001-010-12.0001; ВТЭ-01-01-010-12.0001
 © 2013 J. Janssen-Cilag. NEMO / JUNE 2013

Рис.14. Первичные конечные точки эффективности в исследовании RE-MEDY.

Пациенты (%)

Исследование RE-MEDY™: массивное кровотечение



ДИ - доверительный интервал; ОП - относительный риск; ОУР - относительное снижение риска;
Schulman, S et al. N Engl J Med 2011

18

Рис. 15. Риск массивного кровотечения в исследовании RE-MEDY.

● В международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании RE-SONATE (2011 г.) изучали целесообразность увеличения длительности антикоагулянтной терапии у пациентов с ВТЭО, закончивших 6-18 месячное лечение антикоагулянтами. В исследовании рандомизированы 1343 (n=681/662) пациентов в группы приема дабигатрана этексилата (150 мг 2 раза в день) и плацебо в течение 6 мес с дополнительным периодом наблюдения за долгосрочной профилактикой рецидивов событий ВТЭО в течение 12 мес после окончания исследования.

Первичные конечные точки: частота развития повторных клинически выраженных подтвержденных венозных тромбозов и смертность, связанная с ВТЭО (или смерть по неустановленной причине).

Критерии безопасности: частота развития больших и клинически значимых кровотечений.

Результаты:

1. Дабигатрана этексилат более эффективен, чем плацебо (на 92%) в отношении снижения риска рецидивов ТГВ или ТЭЛА: 0,4 против 5,6%, $p < 0,0001$ (рис. 14).

2. Продемонстрирована низкая частота эпизодов больших кровотечений: у 2 (0,39%) человек в группе дабигатрана этексилата против 0 пациентов на терапии плацебо (разница не достоверна).

3. Частота больших и клинически значимых кровотечений в сравнении с плацебо составила 5,3% и 1,8%, $p=0,0013$ (рис.15). Увеличение частоты всех кровотечений и больших и клинически значимых кровотечений в сравнении с плацебо – подтверждает эффективность препарата Прадакса как антикоагулянта.

4. Частота сердечно-сосудистых событий была низкой при отсутствии различий между дабигатрана этексилатом и плацебо: наблюдалась сопоставимая частота острых коронарных синдромов в группе дабигатрана этексилата и в группе плацебо (0,1% vs.0,2%).

5. Клиническая польза от приема препарата дабигатрана этексилата сохраняется до 1 года после прекращения его приема.

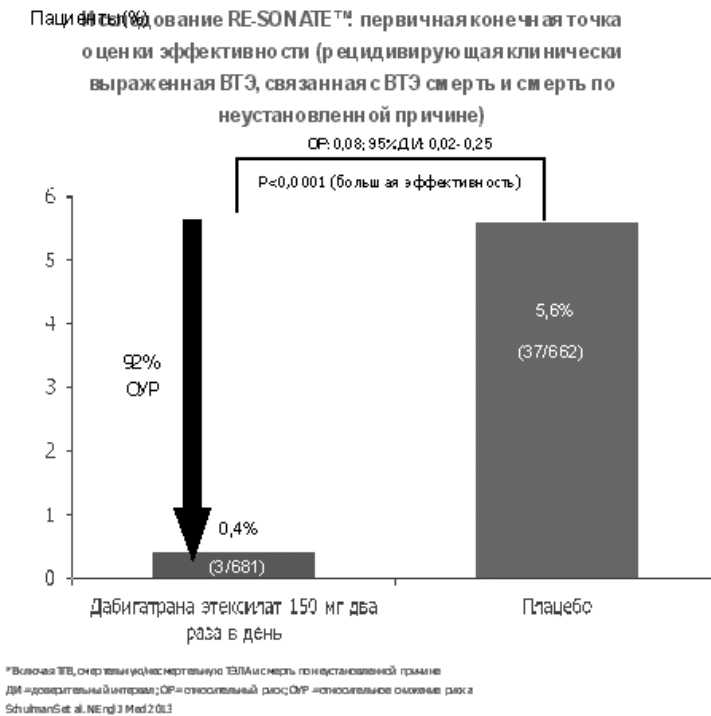


Рис.16. Первичные конечные точки эффективности в исследовании RE-SONATE

Пациенты (%)

Исследование RE-SONATE™: массовое и клинически значимое кровотечение

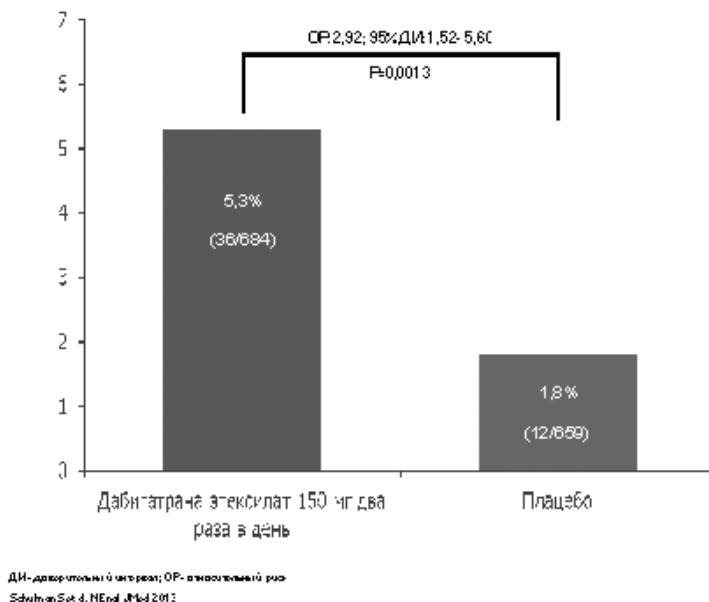


Рис. 17. Частота больших и клинически значимых кровотечений в исследовании RE-SONATE

В апреле 2014 года препарат Прадакса компании «Берингер Ингельхайм» стал лауреатом премии Всероссийского открытого конкурса профессионалов фармацевтической отрасли «Платиновая унция 2014» в номинации «Вектор года». Прадакса – единственный в ряду НОАК препарат, доказавший свою эффективность и безопасность как средство долговременной профилактики рецидивов венозных тромбозмболий с благоприятным профилем безопасности.

II) Прямой ингибитор Ха – ривароксабан, не требующий контроля коагулограммы, применяется в дозе 15 мг 2 раза в день в течение 3 недель, затем по 20 мг 1 раз в сутки (EINSTEIN (2012), одобрен EMA(18.10.2012 г) и FDA(2.11.2012 г) для лечения ТГВ/ТЭЛА.

Показания к постановке кава-фильтра:

По рекомендациям ESC (2014):

- рутинное использование кава-фильтра не рекомендуется (IIIА);
- кава-фильтр может использоваться, когда антикоагулянты абсолютно противопоказаны, а риск рецидива ТЭЛА высокий (IIаС).
- постановка кава-фильтра рекомендуется при рецидиве ТЭЛА, несмотря на проводимую терапию антикоагулянтами (IIаС).

Следует помнить, что планируемый тромболитический не является показанием к профилактической установке кава-фильтра. Нет данных поддерживающих рутинное применение при свободно флотирующем проксимальном тромбозе.

Позиция АССР (2012):

- рутинное применение кава-фильтра в дополнение к антикоагулянтам не рекомендуется (1В);
- рекомендуется постановка кава-фильтра, когда антикоагулянтная терапия противопоказана (1В).

Показания к постановке кава-фильтра согласно Российским рекомендациям (2010):

- невозможность проведения антикоагулянтной терапии или её неэффективность;
- распространенный эмболоопасный тромбоз бедренного и/или илеокавального сегментов (протяженный – более 4 см – флотирующий тромб с узким основанием);
- рецидивирующая ТЭЛА у больных с высокой легочной гипертензией.

У пациентов молодого возраста при устранимых факторах риска и причинах ТГВ необходимо имплантировать съёмные кава-фильтры (рис.18).



Рис.18. Кава-фильтры: А – Съёмный кава-фильтр;
Б – Постоянный кава-фильтр

ХII. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ХТЛГ является осложнением ТЭЛА и вызвана хронической обструкцией главных ветвей легочной артерии. После эпизода ТЭЛА частота ХТЭЛГ составляет до 9% в течение 2 летнего периода. Существуют сложности в дифференциальной диагностике острой ТЭЛА от ее эпизода на фоне уже существующей ХТЛГ. Поскольку считается, что в значительном количестве случаев ХТЛГ не удается выявить предшествующую острую ТЭЛА, рутинное скринирование пациентов перенесших ТЭЛА не рекомендуется. Тем не менее, по данным международного регистра, ТГВ в анамнезе присутствует у 80% пациентов с ХТЛГ. Наиболее существенными факторами следует считать неадекватное лечение антикоагулянтами, значительный объем тромботических масс и резидуальный тромб, рецидивы ТГВ. Факторы риска ХТЛГ и ТГВ не совпадают, за исключением антифосфолипидных антител, увеличения VIII фактора коагуляции, наличия волчаночного антикоагулянта. Кроме обструкции ветвей легочной артерии в патогенез этого синдрома вовлекается микроваскулярное легочное русло, ремоделирование которого обуславливает неблагоприятный прогноз после выполнения операции эндартерэктомии, восстанавливающей просвет крупной артерии. Воздействие высокого давления или гиперперфузии на мелкие артерии легких расположенных вне зоны первичного поражения может быть причиной диффузного необратимого ремоделирования.

Средний возраст пациентов с ХТЛГ составляет 63 года. Ранняя диагностика представляет трудности, в среднем диагноз формулируется через 14 месяцев после появления симптомов. Диагноз ХТЛГ ставится на основании критериев, выявленных по крайней мере через 3 месяца после эффективной атикоагуляции, этот временной отрезок определен для того, чтобы отличить это состояние от острой ТЭЛА. 1) Среднее давление в легочной артерии 25 мм рт.ст и выше, также рекомендуется использовать как аналог величину трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с и 2) по крайней мере один перфузионный дефект при перфузионной сцинтиграфии, или признаки обструкции легочной артерии на МСКТ или ангиопульмонографии. Эксперты ЕОК подчеркивают, что МСКТ является методом выбора диагностики острой ТЭЛА, а планарная перфузионная сцинтиграфия легких, обладая высокой чувствительностью– 96% и специфичностью– до 95% является методов выбора в верификации ХТЛГ. Использование этого метода для дифдиагностики с первичной легочной гипертензией также высокоинформативно. КТ предоставляет важную информацию о состоя-

нии легочной паренхимы, поражении бронхов, и широко используется для дифдиагностики интерстициальных болезней легких, также сопровождающихся хронической легочной гипертензией.

Лечение и прогноз. Легочная эндартерэктомия является методом выбора. Летальность при этой операции составляет 4,7% в европейских специализированных центрах. В отличие от эмболэктомии при острой ТЭЛА данная операция требует эндартерэктомии через медиальный слой артериальной стенки и проводится в условиях гипотермии и остановки кровообращения. Поскольку данное оперативное лечение эффективно влияет на качество жизни и прогноз, каждый пациент с диагнозом ХТЛГ должен быть рассмотрен группой экспертов с целью оценки операбельности. Показанием к операции является 2-4 класс ХСН, локализация тромба в главной, долевой или сегментарной легочной артерии. Возраст не является сам по себе противопоказанием. Пациенты с клиническими симптомами легочного сердца не оперированные, или с остаточной легочной гипертензией после операции имеют плохой прогноз. Альтернативой эндартерэктомии может быть катетерная балонная ангиопластика. Оптимальная медикаментозная терапия включает пожизненный прием антикоагулянтов для всех пациентов, в том числе после эндартерэктомии, диуретики и оксигенотерапию. Риосигуат – растворимый пероральный стимулятор гуанилат–циклазы рекомендован экспертами ЕОК (2014) как улучшающий функциональный статус пациентов, с доказанным уменьшением легочного сосудистого сопротивления, правда без влияния на течение синдрома.

XIII. Первичная профилактика венозных тромбозов

В нашей стране с 2010 г. действует национальный стандарт Российской Федерации по профилактике ВТЭ (ТЭЛА). Согласно этому документу на практике должны реализоваться следующие принципы профилактики:

1. У каждого пациента должна быть оценена степень риска ТЭЛА (см табл.1 и 2)

2. Профилактические мероприятия следует проводить у всех пациентов, относящихся к группам риска, так долго, как сохраняется вероятность ТЭЛА.

3. Эффективны следующие мероприятия:

- Ранняя активизация пациента
- Максимально возможная активизация мышц нижних конечностей у пациентов находящихся на постельном режиме, а также процедуры, увеличивающие кровоток по глубоким венам ног – эласти-

ческая компрессия (чулки, бинтование, аппаратная пневмокомпрессия).

– Массаж, активные и пассивные нагрузки на верхние конечности, улучшающие циркуляцию крови в целом, а также антитромботическую функцию сосудистого эндотелия.

– Антикоагулянты (НФГ, НМГ, фондапаринукс, новые антикоагулянты, антагонисты витамина К)

Как показано ниже, антикоагулянтная терапия показана всем пациентам среднего и высокого риска. Профилактическое применение антикоагулянтов в отечественной клинической практике используется не достаточно широко. Адекватное применение данных препаратов является мощным резервом снижения частоты ВТЭ и ТЭЛА. Это положение особенно важно в связи с внедрением новых пероральных антикоагулянтов. Данные современных исследований свидетельствуют об их сопоставимой эффективности, удобстве применения и меньших осложнениях в сравнении с варфарином. Увеличенный риск кровотечений у пациента с высоким риском ТЭЛА не является противопоказанием для антикоагулянтов, но важный довод в пользу снижения их дозировок.

Для первичной профилактики ТЭЛА необходимо прежде всего предупреждать развитие и проводить своевременное лечение ТГВ, при котором абсолютно показана госпитализация. При адекватном выполнении профилактических мероприятий возможно предупредить 2/3 случаев развития ТГВ и до 1/3 всех ТЭЛА. Летальность может быть снижена, более чем на 60%.

Первичная профилактика тромбозов (АССР, 2012):

● *Низкий риск:* Ранняя и «агрессивная» активизация.
● *Умеренный риск:* НФГ 5000 ед 2-3 раза в день подкожно, НМГ (подкожно 1 раз в сутки эноксапарин 20 мг), фондапаринукс 2,5 мг 1 раз подкожно.

● *Высокий риск:* НМГ (подкожно 1 раз в сутки эноксапарин 40 мг), фондапаринукс 2,5 мг 1 раз в сутки подкожно, варфарин (целевое МНО=2,0-3,0), ривароксабан 10 мг 1 раз или апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раз в день (при протезировании коленных и тазобедренных суставов) [ADVANCE-2, ADVANCE-3, RECORD1], Дабигатран в дозировках 150 мг/сут и 220 мг/сут 1 раз в день после ортопедических операций [RE-MODEL, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE].

● *Умеренный или высокий риск ТЭЛА + высокий риск кровотечений:* механическая профилактика эластическими чулками, помпой для ступней или перемежающаяся пневматическая компрессия.

Выбор методов профилактики зависит от группы риска и характера заболевания. Для профилактики тромбозов по дан-

Табл.11. Рекомендации по первичной профилактике ВТЭО у хирургических больных

Препарат	Профилактика
НФГ	Общехирургические операции у больных с умеренным риском: 2500 ЕД подкожно за 2-4 ч до операции, затем 2500 ЕД через 6-8ч после операции, далее 5000 ЕД подкожно по 2-3 раза в сутки
	Общехирургические операции у больных с высоким риском: 5000 ЕД подкожно за 2-4 ч до операции, затем 5000 ЕД через 6-8ч после операции, далее 5000 ЕД подкожно по 3 раза в сутки
Эноксапарин	Общехирургические операции у больных с умеренным риском: подкожно 20мг за 2 ч до операции или 40 мг за 12 ч до операции, или 20-40мг через 12-24 ч после операции, далее 20 - 40 мг 1 раз в сутки
	Общехирургические операции у больных с высоким риском, ортопедические операции: подкожно 40мг за 12 ч до операции или через 12-24 ч после операции, затем 40 мг 1 раз в сутки
Далтепарин	Общехирургические операции у больных с умеренным риском: подкожно 2500МЕ за 2 ч до операции, затем 2500МЕ 1 раз в сутки
	Общехирургические операции у больных с высоким риском: 1.Подкожно 5000МЕ вечером накануне операции, затем 5000МЕ каждый вечер. 2. Подкожно 2500МЕ за 2 ч до операции, затем 2500МЕ через 8-12ч (но не ранее чем через 4ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000МЕ каждое утро
	В ортопедической хирургии: 1.Подкожно 5000МЕ вечером накануне операции, затем 5000МЕ каждый вечер. 2. Подкожно 2500МЕ за 2 ч до операции, затем 2500МЕ через 8-12ч (но не ранее чем через 4ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000МЕ каждое утро 3. Подкожно 2500МЕ через 4-8ч после операции, затем со следующего дня 5000МЕ 1 раз в сутки
Надропарин	В общей хирургии: подкожно 2850 МЕ (0,3мл) за 2-4 ч до операции, затем 0,3мл 1 раз в сутки.
	В ортопедической хирургии: подкожно 38 МЕ/кг за 12 ч до операции, затем 38 МЕ/кг через 12 ч после окончания операции, затем 38 МЕ/кг 1 раз на 2-е и 3-и сутки после операции. С 4-х суток после операции доза может быть увеличена до 57 МЕ/кг 1 раз в сутки.
Фондапаринукс	У хирургических больных и в ортопедической хирургии: подкожно 2,5 мг через 6-24 ч после операции, затем 1 раз в сутки.
Ривароксабан	10 мг 1 раз в сутки перорально
Дабигатран	150/220 мг 1 раз в сутки перорально

ным PROTECT(2011) эффективность НФГ (5000 ед 2 раза под кожу живота) и НМГ (фрагмин, далтепарин) не различается. Предполагаемая длительность профилактики ВТЭО у госпитализированных нехирургических больных (АССР, 2012): от 6 до 21 суток – до восстановления полной двигательной активности или выписки (в зависимости от того, что наступит раньше) (2В). У больных с кровотечением или высоким риском кровотечения (АССР, 2012) – механические способы профилактики (чулки с градуальным сдавливанием или перемежающая пневмокомпрессия) (2С). Когда риск кровотечения снизится, необходимо перейти на антикоагулянты, если риск ВТЭО сохраняется (2В).

Первичная профилактика ВТЭО у хирургических и у нехирургических больных представлена в Российских клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболий (АССР, 2010) (табл. 11,12).

Первые исследования, обозначившие проблему ТГВ были начаты во время становления ортопедической хирургии с 60 годов прошлого века. Как оказалось, именно эти операции сопровождаются наиболее высоким риском. Этот риск наиболее высок в течение 2 недель после операции и остается высоким в течение 2-3 месяцев. Профилактика тромбозов существенно снижает периперационный риск. Частота ТГВ значительно снижается при увеличении длительности антитромботической профилактики после осуществления больших ортопедических операций и в меньшей степени после онкологических операций. Эта зависимость не была

Табл.12. Рекомендации по профилактике ВТЭО у нехирургических больных

Состояния	Профилактика
Нехирургическая (терапевтическая, неврологическая патология)	НФГ 5000 ЕД подкожно 3 раза в сутки или
	эноксапарин 40 мг 1 раз в сутки или
	Далтепарин 5000 МЕ 1 раз в сутки или
	надропарин (при высоком риске)3800 МЕ (0,4мл) при массе тела до 70 кг; 5700 МЕ (0,6мл) при массе тела больше 70 кг или
	фондапаринукс 2,5 мг 1 раз в сутки подкожно
	Эластическая компрессия (чулки, бинтование) с градиентом давления (его уменьшением от стопы к бедру), перемежающая пневмокомпрессия ног при наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов
	Сочетание механических методов профилактики с назначением антикоагулянтов у пациентов очень высокого риска
Пациентам, находящимся в отделениях интенсивной терапии целесообразно проводить компрессионное УЗИ вен нижних конечностей с целью ранней диагностики тромбоза	

показана для общей хирургии. Большинство пациентов с симптомами ТГВ имеют проксимальное расположение тромбов, которые осложняются ТЭЛА в 40-50 % случаев и часто без клинических проявлений.

Дабигатрана этексилат одобрен FDA (2008 г.) для первичной профилактики венозных тромбоэмболий у пациентов, перенесших плановое тотальное эндопротезирование тазобедренного либо коленного суставов (EMA – сентябрь 2009 г.), для снижения риска инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии (FDA – октябрь 2010 г.; EMA – февраль 2011 г.). В феврале 2011 г. дабигатран включен в рекомендации ACCF/AHA/HRS по лечению фибрилляции предсердий неклапанной этиологии как альтернатива варфарина для профилактики инсульта и тромбоэмболий. АССР (2012) представлены данные о хорошей переносимости дабигатрана этексилата и низкой частоте больших кровотечений независимо от наличия факторов риска у пациента.

С целью оценки эффективности дабигатрана этексилат при различных тромбоэмболических заболеваниях в настоящее время проводится программа многоцентровых, рандомизированных клинических исследований RE-VOLUTION, включившее более 55 тыс. пациентов 100 стран мира. В рамках программы проведены клинические исследования – RE-MODEL, RE-MOBILIZE, RE-NOVATE – с целью оценки применения дабигатрана этексилат для первичной профилактики ВТЭ после операций по эндопротезированию тазобедренного либо коленного суставов.

- В двойном слепом рандомизированном исследовании RE-MODEL оценивалась эффективность дабигатрана этексилата по сравнению с эноксапарином у 2076 пациентов после операции эндопротезирования коленного сустава.

Сравниваемые схемы профилактики: прием дабигатрана этексилата в дозе 220 мг (n=694) или 150 мг (n=608) один раз в сутки и подкожно вводимого эноксапарин 40 мг 1 раз в сутки (n=699). Первая доза дабигатрана этексилата назначалась через 1-4 после операции, эноксапарин – за 12 ч до операции с продолжительностью приема препаратов до 6-10 дней.

Комбинированная первичная конечная точка эффективности: случаи венозных тромбоэмболий (ВТЭ) (симптоматических или подтвержденных данными венографии) и все летальные исходы в процессе лечения. В качестве конечной точки безопасности оценивалась частота больших кровотечений.

Результаты:

1. После эндопротезирования коленного сустава обе дозы дабигатрана этексилата обладали такой же эффективностью, как

эноксапарин при профилактике ВТЭО и летальности. Частота всех ВТЭО и случаев смерти от любых причин составила 36,4% в группе дабигатрана 220 мг/сут, 40,5% в группе дабигатрана 150 мг/сут и 37,7% в группе эноксапарина (p в группах сравнения 0,017 и 0,0003 соответственно).

2. При оценке вторичных конечных точек обе дозы дабигатрана этексилата не уступали эноксапарину по эффективности. Частота бессимптомного ТГВ сопоставима во всех 3-х группах. Частота симптоматического ТГВ была выше в группе эноксапарина: 1,2% на эноксапарин, по 0,1% на обе дозировки дабигатрана этексилат. Частота тяжелых ВТЭ и смерти в группе эноксапарина 3,5%, в группе дабигатрана 220мг/сут и 150 мг/сут 2,6% ($p=0,38$) и 3,8% ($p=0,82$) соответственно.

3. Отмечена низкая частота возникновения кровотечений, сравнимой с эноксапарином ($p>0,8$): 1,5% в группе дабигатрата 220 мг/сут, по 1,3% в группе дабигатрана 150 мг/сут и в группе эноксапарина 40 мг/сут.

4. Фиксированный пероральный режим дозирования в первые часы после операции не требует контроля показателей гемостаза.

В двойном слепом рандомизированном исследовании RENOVAТЕ изучали эффективность дабигатрана этексилата по сравнению с эноксапарином у 3494 пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава.

Сравниваемые схемы профилактики: прием дабигатрана этексилата в дозе 220 мг ($n=1158$) и 150 мг ($n=1174$) один раз в сутки против подкожно вводимого эноксапарина 40 мг 1 раз в сутки ($n=1162$). Первая доза дабигатрана этексилата назначалась через 1-4 часа после операции, эноксапарин – за 12 ч до операции с продолжительностью приема препаратов 28-35 дней.

Комбинированной первичной конечной точкой эффективности выбрана сумма всех случаев венозных тромбозмболий (симптоматических или подтвержденных данными венографии) и все летальные исходы в процессе лечения. Конечной точкой безопасности определена частота больших кровотечений.

Результаты:

1. У пациентов после эндопротезирования тазобедренного сустава обе дозы дабигатрана этексилата были не менее эффективны, чем эноксапарин для профилактики ВТЭО и летальности по различным причинам. Частота ВТЭ или смерти по любым причинам составила 6,0% в группе дабигатрана 220 мг/сут ($p=0,33$), 8,6% в группе дабигатрана 150 мг/сут ($p=0,71$) и 6,7% в группе эноксапарина(разница не достоверна).

2. Низкая частота возникновения кровотечений, сравнимой с эноксапарином: большие кровотечения наблюдались в группе да-

бигатрана 220 мг/сут 2,0% ($p=0,44$), в группе дабигатрана 150 мг/сут 1,3% ($p=0,60$) в группе эноксапарина 1,6 (различия не достоверны).

3. Фиксированный пероральный режим дозирования Дабигатрана с первых часов после операции не требует контроля показателей гемостаза.

● Двойное слепое рандомизированное исследование REMOBILIZE проводилось с целью оценки эффективности дабигатрана этексилата по сравнению с эноксапарином при эндопротезировании коленного сустава для профилактики ВТЭ у 2615 пациентов.

Сравниваемые схемы профилактики: прием дабигатрана этексилата в дозе 220 мг ($n=604$) и 150 мг ($n=649$) один раз в сутки и подкожно вводимого эноксапарина 30 мг 2 раз в сутки ($n=643$). Первая доза дабигатрана этексилата назначалась через 6-12 ч после операции, эноксапарин – за 12-24 ч до операции. Продолжительность приема препаратов составляла 12-15 дней. Разрешался дополнительный прием ингибиторов протонной помпы и аспирина в дозе, не превышающей 160 мг.

Комбинированная первичная конечная точка эффективности: сумма проксимальных и дистальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА и летальных случаев в процессе лечения. Конечные точки безопасности: частота больших кровотечений.

Результаты:

1. Эффективность сравниваемых препаратов сопоставима в исследованных группах: сумма проксимальных и дистальных тромбозов глубоких вен нижних конечностей, тромбозмболий легочной артерии и летальных случаев составила для группы пациентов, получавших 220 мг дабигатрана – 31,1%, 150 мг дабигатрана – 33,7% и эноксапарина – 25,3%.

2. Частота больших кровотечений была достоверно выше в группе эноксапарина (1,4% против 0,6% в обеих группах дабигатрана).

Препарат Прадакса (дабигатрана этексилат) зарегистрирован более чем в 100 странах мира и применяется для профилактики венозных тромбозмболических осложнений после ортопедических операций в дозировках 150 мг/сут и 220 мг/сут 1 раз в день. инсульта, системных тромбозмболий и снижения риска сердечно-сосудистой смерти у пациентов с фибрилляцией предсердий в стандартной дозе 300 мг/сут (по 1 капсуле 150 мг 2 раза в день) и сниженной дозе 220 мг/сут (по 1 капсуле 110 мг 2 раза в день).

XIV. Заключение

ТЭЛА является одним из наиболее частых острых состояний, угрожающих жизни. Привлечение внимания врачебной общественности к проблеме тромбоза глубоких вен и ТЭЛА как наиболее частого и тяжелого осложнения очень актуально. Большой резерв по уменьшению смертности заложен в идее стратификации риска ТЭЛА у каждого пациента с тем, чтобы выделяя пациентов с промежуточным и высоким риском назначать им эффективную антикоагулянтную терапию. В настоящее время этот подход наиболее распространен в хирургических стационарах, в том числе онкологического профиля и недостаточно используется терапевтами.

Неспецифичность клинических проявлений, рутинных анализов крови, рентгенографии грудной клетки и ЭКГ не позволяют рассчитывать на точную диагностику. Развитие сердечно-сосудистых центров в РФ, увеличившее доступность высокотехнологичных методов исследования – КТ и перфузионной сцинтиграфии легких, имеющих первостепенное значение в верификации диагноза, развитие катетерных методов лечения и оперативных подходов – легочной эндартерэктомии требуют внедрения новых алгоритмов ведения пациентов, основанных на принципах доказательной медицины. Именно этой задаче соответствует выпуск данного методического пособия, основанного на международных рекомендациях 2008-2014 годов.

Внедрение подходов стратификации риска смерти при ТЭЛА, появление новых антикоагулянтов позволит оптимизировать ведение пациентов, в том числе осуществлять его в амбулаторных условиях у пациентов с низким риском. Также представлен новый диагностический алгоритм тромбоэмболической хронической легочной гипертензии, показана необходимость оценки возможности проведения эндартерэктомии легочной артерии. Современный врач находится в ситуации, требующей постоянного осмысления новой информации, смещения акцентов в терапевтических подходах и их революционных изменениях. Новые европейские рекомендации закрепляют значение пероральных антикоагулянтов – прямых ингибиторов Ха фактора и тромбина, как наиболее перспективных, обладающих лучшим профилем безопасности, не требующих мониторинга дозировки, в отличие от ставшего классическим варфарина. Все это позволяет говорить о новой ступени развития фармакотерапии ВТЭ и их профилактики.

XV. Список литературы

1. Алгоритм диагностики тромбоэмболии легочной артерии у беременных: клинические рекомендации Американского торакального общества/ общества торакальной радиологии // Пульмонология – 2012. – № 2. – С. 13-24.
2. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Самсонова Н.Н., Лядов К.В., Лемаева И.В. Генетические факторы риска тромбофилических состояний // Клиническая физиология кровообращения. – 2008. – № 2. – С. 69-72.
3. Воробьева Н.М., Добровольский А.Б., Титаева Е.В., Панченко Е.П. Тромбоэмболические осложнения и диагностическая значимость Д-димера при сердечно-сосудистых заболеваниях: ретроспективное исследование 1000 пациентов // Кардиологический вестник. – 2011. – Том VI(XVIII). – №2. – С.10-15.
4. Кардиология: национальное руководство / под ред. Ю.Н. Беленкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 864 с.
5. Кириенко А.И., Е.П.Панченко, Андрияшкин В.В. Венозный тромбоз в практике терапевта и хирурга. М.: Планида, 2012. – 336 с.
6. Моисеев С.В. Новые пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. – 2012. – № 1. – С. 32-36.
7. Потиевская В.И., Алексеева Ю.М., Ситников А.В. Клинический случай дифференциальной диагностики одышки у больной с тромбоэмболией легочной артерии //Клиническая практика. – 2012. – № 2. – С. 31-36.
8. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 960 с.
9. Рекомендации Европейского кардиологического общества (ЕКО) по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), 2008 // European Heart Journal. – 2008. – № 29. – С. 2276-2315.
10. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений// Флебология. – 2010. – № 1. – Том 4. – С. 3-37.
11. Шилов А.М., Мельник М.В., Санодзе И.Д., Сиротина И.Л. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение //Русский медицинский журнал. – 2003. – № 9. – Том 11. – С. 530-534.
12. AHA. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Trombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // Circulation. – 2011. – Vol. 123.
13. Alhenc-Gelas M., Aiach M., de Moerloose P. Venous thromboembolic disease: risk factors and laboratory investigation // Semin. Vasc. Med. – 2001. – Vol. 1. – P. 81-88.
14. Blech S, Ebner T, Ludwig-Schwelling E, et al. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatran, in humans // Drug Metab Dispos . – 2008. – Vol. 36. – P. 386-399.
15. Bounameaux H., Perrier A., Wells P.S. Clinical and laboratory diagnosis of deep vein thrombosis: new cost-effective strategies // Semin. Vasc. Med. – 2001. – Vol. 1. – P. 39-42.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. // N Eng J Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 1139 – 1151.

17. Eriksson B.I. et al. Oral dabigatran etexilate vs subcutaneous enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial // *J Thromb Haemost.* – 2007. – Vol. 5 – P. 2178-2185.
18. Eriksson BI et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet.* – 2007. – Vol.370. – P. 949-956.
19. Ginsberg J.S., Davidson B.L., Comp P.C. et al. The oral thrombin inhibitor dabigatran etexilate vs the North American enoxaparin regimen for the prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty surgery [published online ahead of print April 14, 2008]. *J Arthroplasty.* Available from <http://www.sciencedirect>
20. 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) // *European Heart Journal.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2276-2315.
21. Khalid Almoosa M.D. Is Thrombolytic Therapy Effective for Pulmonary Embolism? // *Am Fam Physician.* – 2002. – Vol. 6. – P. 1097-1103.
22. 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) // *European Heart Journal.* – 2014. – Vol. 35. – P. 3033-3080.
23. Prevention of VTE in Nonorthopedic Surgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines/ Michael K. Gould et al. – *Chest* 2012 – Vol. 141. – P. 227-277.
24. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines/ Susan R.Kahn et al. – *Chest* 2012 – Vol. 141. – P. 195-226.
25. Prevention of VTE in Orthopedic Surgery Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines/ Yngve Falck et al. – *Chest* 2012 – Vol. 141. – P. 278-325.
26. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P.2342-2352.
27. Schulman S et al. Extended Use of Dabigatran, Warfarin or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* -2013. – Vol. 368. – P. 709-18
28. Schulman S, et al. A Randomized Trial of Dabigatran Versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism (RE-COVER II). 2011;118: Oral presentation from Session 332: Antithrombotic Therapy 1. Presented on 12 December at the American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting 2011.
29. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al., on behalf of the RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 764-72.
30. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate // *Clin Pharmacokinet* – 2008. – Vol. 47. – P.285-295.

31. Stangier J, et al. Coadministration of dabigatran etexilate and atorvastatin: assessment of potential impact on pharmacokinetics and pharmacodynamics/ *Am J Cardiovasc Drugs* – 2009. – Vol. 9. – P.59-68.

32. Stangier J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the direct oral thrombin inhibitor dabigatran in healthy elderly subjects // *Clin Pharmacokinet* – 2008. – Vol. 28. – P.47-59.

33. Approach to Outcome Measurement in the Prevention of VTE in Surgical and Medical Patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines/ Gordon H. Guyatt et al. – *Chest* 2012 – Vol. 141. – P. 185-194.

34. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines/ Clive Kearon et al. – *Chest* 2012 – Vol. 141. – P. 449-494.

35. Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Trombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines/ Gordon H. Guyatt et al. – *Chest* 2012 – Vol. 141. – P. 7-47.

XVI. Список сокращений

АВК – антагонист витамина К

АПГ – ангиопульмонография

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВТЭ – Венозная тромбоземболия

ВТЭО – Венозные тромбоземболические осложнения

ЕОК – Европейское общество кардиологов

КТ – компьютерная томография

ЛА – легочная артерия

ЛЖ – левый желудочек

МНО – международное нормализованное отношение

НОАК– новые оральные антикоагулянты

НФГ– нефракционированный гепарин

НМГ– низкомолекулярный гепарин

ОР – относительный риск

ПЖ – правый желудочек

САД – систолическое артериальное давление

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТЛТ – тромболитическая терапия

ТЭЛА – тромбоземболия легочной артерии

ЭхоКГ – эхокардиография

АССП – American College of Chest Physicians

BNP – Мозговой натрийуретический пептид

FDA – Food and Drug Administration (Управление США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами)

EMA – European Medicines Agency(Европейское агентство по лекарственным средствам)

ICOPER – International Cooperative Pulmonary Embolism Registry

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Классы рекомендаций

Класс I	Доказательства и/или общее согласие относительно того, что определенное лечение или процедура является благоприятным (-ой), полезным (-ой) и эффективным (-ой).
Класс II	Противоречивые доказательства и/или расхождения во мнениях относительно полезности/эффективности определенного лечения или процедуры.
Класс IIa	Оценка доказательства/мнения в пользу полезности/эффективности
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени подтверждена доказательством/мнением
Класс III	Доказательства и/или общее согласие относительно того, что определенное лечение или процедура не является полезным (-ой) /эффективным (-ой), а в некоторых случаях может принести вред.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

Уровни доказательности

	Степени рекомендаций
A	Хорошая доказательная база. Рекомендация основана на устойчивых результатах исследований I уровня доказательности.
B	Удовлетворительная доказательная база. Рекомендация основана на устойчивых результатах исследований II-III уровня доказательности.
C	Слабая доказательная база. Рекомендация основана на неустойчивых результатах исследований II-III уровня доказательности или устойчивых результатах исследований IV уровня доказательности.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.

Корректировка внутривенной дозы нефракционированного гепарина на основании активированного частичного тромбопластинового времени

Начальная доза	80 МЕ/кг болюс, затем 18 МЕ/кг в час
АЧТВ < 35с (< 1,2 - контроль)	80 МЕ/кг болюс, увеличение скорости инфузии на 4 МЕ/кг в час
АЧТВ – 35-45с (1,2 – 1,5 - контроль)	40 МЕ/кг болюс, увеличение скорости инфузии на 2 МЕ/кг в час
АЧТВ – 36-70с (1,5 – 2,3 - контроль)	Без изменений
АЧТВ – 71-90с (2,3 – 3,0 - контроль)	Снижение скорости инфузии на 2 МЕ/кг в час
АЧТВ > 90с (> 3,0 - контроль)	Прекращение введения на 1 час, снижение скорости инфузии на 3 МЕ/кг в час