

Лечение тромбоемболии: рекомендации для семейного врача

Актуальность. Обоснование

Лечение тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) по-прежнему является проблемой номер один в ургентной практике врачей всех специальностей.

Рекомендации Британского торакального общества (British Thoracic Society), созданные на основании ранее опубликованных руководств по оказанию помощи пациентам с ТЭЛА и представленные в виде краткого изложения наиболее значимых показателей и ориентиров для использования в повседневной клинической практике, призваны упростить процесс раннего выявления грозного осложнения.

Современная тенденция расширения показаний к амбулаторному лечению и уменьшения нагрузки стационарных лечебных учреждений требует унификации терапевтической помощи при сохранении ее качества и безопасности.

За последние 10 лет благодаря усилиям, направленным на повышение качества диагностики и изменения парадигмы лечения за счет более эффективных лекарственных средств и новых, менее агрессивных технологий терапии, многие состояния, при которых традиционно требовалась госпитализация, стали доступны для амбулаторного лечения. Одним из таких направлений стало амбулаторное лечение пациентов с венозным тромбозом и его осложнениями — легочной тромбоемболией.

Получившие одобрение к применению прямые новые оральные антикоагулянты (НОАК) для лечения легочной эмболии, которые не требовали мониторинга при сочетанном назначении с низкомолекулярным гепарином (НМГ), а также отпавшая потребность в связи с этим контроля международного нормализованного отношения (МНО) радикально изменили наше отношение к лечению. Это значительно расширило возможности терапии при ТЭЛА и упростило контроль антикоагуляции.

Широкое внедрение в клиническую практику НОАК позволило проводить раннюю выписку пациентов с венозными тромботическими заболеваниями из стационара на амбулаторное лечение, не дожидаясь устойчивых показателей МНО.

Это дало возможность осуществлять амбулаторное лечение пациентов с острыми венозными тромботическими состояниями, включая и ТЭЛА. При этом практика назначения антикоагулянтных препаратов, учитывая простоту и доступность, имеет серьезный методологический недостаток для разных регионов, главным из которых является игнорирование многими медицинскими работниками рекомендации определения факторов риска развития фатальных осложнений при лечении ТЭЛА в амбулаторных условиях.

И наконец, существует необходимость в стандартизованном подходе к выявлению пациентов с низким уровнем риска, подходящих для амбулаторного лечения, для оказания помощи клиницистам в принятии решения о том, кто из пациентов умеренного риска может быть выписан на ранней стадии для амбулаторного наблюдения и лечения.

Таким образом, целью представленного руководства являются стандартизация подходов при первичном амбулаторном лечении пациентов с ТЭЛА (3 нед с момента установления диагноза) и снижение риска рецидива тромбоемболии у пациентов после выписки из стационара, которым требуется продолжение лечения. Для оперативности использования рекомендации представлены в виде кратких схем, охватывающих все клинические аспекты амбулаторной помощи при ТЭЛА. Главное руководство по их созданию осуществлял Люк Говард (Luke S. Howard) из Национальной службы легочной гипертензии госпиталя Хаммерсмит, Лондон, Великобритания (National Pulmonary Hypertension Service, Hammersmith Hospital, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK). Работа опубликована в журнале «BMJ Open

Respiratory Research» («Журнал открытых респираторных исследований») в 2018 г. Основные ее разделы представлены ниже и в таблицах в конце обзора (дополнения).

Клинические критерии исключения (амбулаторное лечение не показано!):

- сатурация кислорода в крови <90%;
- гемодинамическая нестабильность (частота сердечных сокращений >110 уд./мин; систолическое артериальное давление <100 мм рт. ст.; необходимость инотропной поддержки и интенсивного наблюдения либо проведения тромболизиса);
- боль в груди, требующая назначения наркотических анальгетиков;
- активное кровотечение;
- высокий риск кровотечения (перенесенный геморрагический инсульт в течение предыдущих 10 дней, желудочно-кишечное кровотечение на протяжении последних 14 дней или уменьшение количества тромбоцитов <75 000/мм³);
- ожирение (масса тела >150 кг);
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения за последний год наблюдения и противопоказания к повторному назначению гепарина;
- тяжелая почечная недостаточность IV–V степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) либо тяжелое заболевание печени;
- состояние гипокоагуляции (МНО ≥2,0) на фоне приема непрямых антикоагулянтов;
- социальные противопоказания: отсутствие приверженности лечению или последующего наблюдения, отсутствие должного домашнего ухода и т.п.

Рекомендации

- Пациенты с подтвержденной ТЭЛА должны быть стратифицированы по величине риска на основании использования достоверных клинических показателей. **Класс В.**
- Пациенты с венозным тромбоемболизмом (ВТЭ), имеющим индекс тяжести легочной эмболии (PESI) I–II класса или сокращенный PESI (sPESI) 0, либо отвечающие критериям Hestia, должны рассматриваться для амбулаторного лечения ТЭЛА. **Класс В.**
- Если используются критерии PESI или sPESI и при этом определяется низкий риск осложнений, у пациентов, которые рассматриваются для амбулаторного лечения подтвержденной ТЭЛА, следует использовать критерии исключения для принятия окончательного решения. **Класс В.**
- Пациенты, имеющие низкий риск осложнений по критериям PESI/sPESI/Hestia, не требуют оценки риска кровотечения. **Класс В.**
- Определение коэффициента отношения размеров правого и левого желудочков по данным компьютерной томографии или дисфункции правого желудочка по данным эхокардиографии у пациентов низкого риска, которые рассматриваются как кандидаты для амбулаторного лечения, не показано. **Класс С.**
- В тех случаях, когда была выявлена дилатация правого желудочка при КТ-сканировании или эхоКГ-обследовании у пациентов, которые подходят для амбулаторного лечения, показано определение биомаркеров: натрийуретического пептида В-типа (BNP), натрийуретического пептида N-концевого В-типа, тропонина I или Т. Повышение их уровня требует госпитализации!!! **Класс С.**

Рекомендуемая врачебная тактика

В контексте низкого риска развития ТЭЛА и необъяснимого повышения уровня тропонина показан поиск иных причин.

Обследование пациентов с подозреваемой ТЭЛА

У пациентов с подозреваемой ТЭЛА, если это безопасно, диагноз необходимо уточнить (подтвердить) в тот же день. Возможным вариантом может быть альтернативная стратегия лечения: амбулаторное лечение в течение 24 ч, как если бы это были пациенты с подтвержденной ТЭЛА низкого риска. При этом диагноз должен быть подтвержден или исключен в течение следующего дня. **Класс D.**

Лечение пациентов с подозреваемой/подтвержденной ТЭЛА в амбулаторных условиях (табл. 1, 2)

Рекомендации

- Пациенты с подтвержденной ТЭЛА, находящиеся на амбулаторном лечении, должны получать в качестве антикоагулянтной терапии: НМГ + дабигатран либо дабигатран + НМГ или эдоксабан, либо один из препаратов (монотерапия аликсабаном или ривароксабаном). **Класс А.**
- Пациенты с подозреваемой ТЭЛА при амбулаторном лечении до верификации диагноза в качестве альтернативы НМГ могут принимать аликсабан или ривароксабан. **Класс D.**

Оптимальное решение при назначении антикоагулянта в амбулаторных условиях

- Использование одного из препаратов НОАК в амбулаторной практике предпочтительнее для минимизации риска нарушения приема и приверженности лечению.

Принятие решения ранней выписки пациентов с ТЭЛА. Оценка безопасности и последующей тактики амбулаторного лечения

Рекомендация

- Пациенты, госпитализированные с диагнозом ТЭЛА и промежуточным риском PESI класса III, могут рассматриваться как кандидаты для ранней выписки на амбулаторное лечение при соответствии критериям PESI класса I/II или sPESI 0. **Класс C.**

Вариант оптимального решения (пример)

Пациенты с PESI-48 (очки) класса III или sPESI-48 (очки) >0 считаются подверженными более высокому риску неблагоприятного исхода. Перед выпиской им необходимо провести предварительный осмотр для уточнения общего состояния и определения риска развития рецидива заболевания. При этом по-

казатели PESI и sPESI могут оставаться повышенными из-за необратимых факторов (активный рак, преклонный возраст и т.п.), которые следует принимать во внимание для окончательного клинического заключения.

Тем пациентам, которые при госпитализации имели подтвержденную дисфункцию правого желудочка по данным эхоКГ или повышенные уровни биомаркеров, следует повторить эти исследования для окончательного принятия решения о выписке на амбулаторное лечение.

Принятие решения о продолжении амбулаторного лечения у пациентов после выписки из стационара

- Пациенты, находившиеся на стационарном лечении с подтвержденной или подозреваемой ТЭЛА, прежде чем будут выписаны на амбулаторное лечение, должны быть осмотрены врачом-специалистом. Если врач-специалист отсутствует, осмотр может провести старший помощник (резидент 3–4-го года обучения) или же иной специалист, имеющий на то полномочия.
- Те пациенты, у которых отмечается сохраняющаяся клиническая картина посттромботической болезни, но могут быть выписаны для продолжения амбулаторного лечения, должны быть обследованы в полном объеме в течение следующего дня (согласно локальному протоколу) с определением кардиореспираторных показателей, включая электрокардиограмму, рентген грудной клетки и определение критериев риска.

Организация наблюдения за пациентами, находящимися на амбулаторном лечении

Рекомендации

- Пациенты с подтвержденной ТЭЛА, которые продолжают амбулаторное лечение, в случае рецидива должны иметь устное и письменное описание возникших клинических проявлений, симптоматики кровотечений либо иных осложнений. Круглосуточная специализированная помощь должна быть организована в выделенных для этой цели учреждениях. **Класс B.**
- Находясь на амбулаторном лечении, пациенты должны быть осмотрены семейным врачом (либо опрошены по телефону) не реже одного раза в течение первой недели после выписки для предупреждения либо раннего выявления осложнений. **Класс B.**
- Лечебные учреждения должны иметь унифицированные клинические протоколы лечения (амбулаторного наблюдения и лечения) всех пациентов с ТЭЛА независимо от формы

Таблица 1. Антикоагулянтная терапия. Ключевые рандомизированные сравнительные исследования НОАК и гепарин + антагонисты витамина К при лечении острой легочной эмболии

| Исследование; количество пациентов (n) | Доказанная эффективность НОАК по сравнению с гепарином/варфарином | Эффективность | Безопасность |
|--|--|--|--|
| | | Исследуемый препарат против гепарина/варфарина | |
| RE-COVER (2009); (n=2564) | НМГ >5 дней с последующим назначением дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки | Повторный ВТЭ или смертельная ТЭЛА: 2,4% против 2,1% | Основные кровотечения: 1,6% против 1,9% |
| RE-COVER II (2014); (n=2589) | НМГ >5 дней с последующим назначением дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки | Повторный ВТЭ или смертельная ТЭЛА: 2,3% против 2,2% | Основные кровотечения: 15 пациентов против 22 пациентов |
| EINSTEIN PE (2012); (n=4833) | Ривароксабан 15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед, затем 20 мг 1 раз в сутки | Повторный ВТЭ или смертельная ТЭЛА: 2,1% против 1,8% | Большое кровотечение или клинически значимое: 10,3% против 11,4% |
| AMPLIFY (2013); (n=5400) | Аликсабан 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки | Повторный ВТЭ или смертельная ТЭЛА: 2,3% против 2,7% | Большое кровотечение: 0,6% против 1,8% |
| HOKUSAI-VTE (2013); (n=8292) | НМГ >5 дней с последующим назначением эдоксабана 60 мг 1 раз в сутки (30 мг 1 раз в сутки, если клиренс креатинина 30–50 мл/мин или масса тела <60 кг) | Повторный ВТЭ или смертельная ТЭЛА: 3,2% против 3,5% | Большое кровотечение или клинически значимое: 8,5% против 10,3% |

Таблица 2. Относительный риск больших и нефатальных кровотечений при использовании НОАК и антагонистов витамина К

| Исследование | Антикоагулянт | Соотношение рисков основных и клинически значимых неосновных событий кровотечения |
|---------------------|---------------|---|
| RE-COVER (2009) | Дабигатран | 0,64 (0,48–0,85) |
| RE-COVER II (2014) | Дабигатран | 0,63 (0,47–0,86) |
| EINSTEIN-DVT (2010) | Ривароксабан | 1,00 (0,80–1,25) |
| EINSTEIN PE (2012) | Ривароксабан | 0,91 (0,77–1,07) |
| AMPLIFY (2013) | Аликсабан | 0,44 (0,36–0,55) |
| HOKUSAI-VTE (2013) | Эдоксабан | 0,83 (0,72–0,95) |

Таблиця 3. Критерии определения индекса тяжести ТЭЛА: индекс PESI

| Параметры | Очки | Класс риска | Общее количество очков |
|---|-----------------|------------------|------------------------|
| Демографические особенности | | I: очень низкий | <65 |
| Возраст | Возраст в годах | II: низкий | 66–85 |
| Мужской пол | +10 | III: средний | 86–105 |
| Коморбидные условия | | IV: высокий | 106–125 |
| Рак | +30 | V: очень высокий | >126 |
| Остановка сердца | +10 | | |
| Хроническая болезнь легких | +10 | | |
| Клинические результаты | | | |
| ЧСС >110/мин | +20 | | |
| САД <100 мм рт. ст. | +30 | | |
| ЧД >30/мин | +20 | | |
| Температура тела <36 °C | +20 | | |
| Изменения психического статуса* | +60 | | |
| Насыщение кислородом артериальной крови <90%† | +20 | | |

*Определяется как дезориентация, летаргия, ступор или кома. †C или без инсуффляции O₂. ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ЧД – частота дыхания.

Таблиця 4. Критерии определения индекса тяжести ТЭЛА: упрощенный индекс sPESI

| Параметры | Очки | Класс риска | Общее количество очков |
|---|------|-------------|------------------------|
| Возраст >80 лет | 1 | Низкий | 0 |
| Рак* | 1 | Высокий | >1 |
| Хроническая сердечно-легочная болезнь | 1 | | |
| ЧСС >110/мин | 1 | | |
| САД <100 мм рт. ст. | 1 | | |
| Насыщение кислородом артериальной крови <90%† | 1 | | |

*Определяется как активный рак (заболевание на протяжении последних 12 мес; пациенты, получающие лечение). †C или без инсуффляции кислорода. ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление.

Таблиця 5. Клинические критерии исключения пациентов с ТЭЛА, которым не показано амбулаторное лечение

| Критерии Hestia | Критерии Davies |
|--|---|
| Является ли пациент гемодинамически нестабильным?* | Необходимость госпитализации по другой причине |
| Необходим ли тромболитиз или эмболектомия? | Требуется дополнительный мониторинг (ЭКГ, кислород, парентеральная анальгезия) |
| Активное кровотечение или высокий риск кровотечения?† | Социальные показания: вероятность плохого ухода/трудности с последующим наблюдением |
| Указание на необходимость в инсуффляции кислорода на протяжении >24 ч для поддержания насыщения кислородом >90%? | ТЭЛА в анамнезе/ранний рецидив ТЭЛА |
| Является ли ТЭЛА диагностированной при лечении антикоагулянтами? | Тромбоз глубоких вен без ТЭЛА |
| Сильная боль, нуждающаяся во внутривенном обезболивании в течение >24 ч? | Постгеморрагические состояния, активное кровотечение |
| Медицинские или социальные причины для лечения в больнице >24 ч? | Беременность |
| Имеет ли пациент клиренс креатинина <30 мл/мин? | Выбор пациента для пребывания в больнице |
| Имеет ли пациент серьезное нарушение функции печени (заключение врача) | |
| Наличие беременности? | |
| Имеет ли пациент документированную историю вызванной гепарином тромбоцитопении? | |
| Амбулаторное лечение показано: нет факторов риска | |
| Амбулаторное лечение неприемлемо: наличие хотя бы одного фактора риска | |

*САД <100 мм рт. ст. С HR >100 уд./мин; условия, требующие лечения в отделении интенсивной терапии. †Желудочно-кишечные кровотечения в предшествующие 14 дней, недавний инсульт (<4 нед назад), недавняя операция (<2 нед назад), постгеморрагические состояния, тромбоцитопения (количество тромбоцитов <75 · 10⁹/л), неконтролируемая гипертонзия (САД >180 мм рт. ст. или ДАД >110 мм рт. ст.). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

оказания помощи (стационар/амбулатория). Такой подход дает возможность наиболее полно контролировать все этапы лечения и проводить научный анализ его эффективности. **Класс D.**

Особые клинические ситуации

Беременность и ранний послеродовой период

Оптимальное решение

- Все беременные и женщины в послеродовой период, у которых подозревается или подтверждена ТЭЛА, должны быть осмотрены специалистом-консультантом совместно с гинекологом для разработки общей лечебной тактики на период родов и амбулаторного сопровождения.
- Клинические показатели риска, полученные для небеременных пациентов, такие как PESI/sPESI, не должны использоваться у беременных.
- НОАК или антагонисты витамина К не следует применять у беременных с подозрением или доказанным тромбоэмболизмом.

Рак

Рекомендация

- Для определения возможности амбулаторного лечения пациентов с активным онкопроцессом и ТЭЛА используют критерии Hestia. **Класс D.**

Оптимальное решение

- Пациенты с активным раком и решением об амбулаторном лечении должны быть осмотрены консультантом до выписки из стационара, учитывая более высокий риск 30-дневной смертности.
- Амбулаторная помощь пациентам с раком, осложненным ТЭЛА, как симптомной, так и подозреваемой, одностипна.

Дополнения

Критерии определения индекса тяжести ТЭЛА и исключения пациентов с ТЭЛА представлены в табл. 3–5.

Howard L. S., Barden S., Condiliffe R. et al. (2018) British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism. *BMJ Open Respiratory Research*, 5: e000281. doi:10.1136/bmjresp-2018-00028.

Александр Осадчий