

# Современные рекомендации ESC 2014 по лечению острой тромбоземболии легочной артерии\*

## 5.1. ГЕМОДИНАМИЧЕСКАЯ И РЕСПИРАТОРНАЯ ПОДДЕРЖКА

Острая недостаточность ПЖ, сопровождающаяся низким системным выбросом, является одной из основных причин смерти больных с ТЭЛА высокой степени риска. Таким образом, поддерживающая терапия приобретает жизненно важное значение у пациентов с ТЭЛА и недостаточностью ПЖ. В экспериментальных исследованиях доказано, что агрессивная объемная нагрузка является неэффективной и может еще больше ухудшить функцию ПЖ за счет избыточного механического растяжения или рефлекторного механизма, который подавляет сокращение [1]. В то же время, умеренная (500 мл) нагрузка жидкостью может способствовать увеличению сердечного индекса у пациентов с ТЭЛА, имеющих низкий сердечный индекс и нормальные показатели АД [2].

Во многих случаях применение вазопрессорных препаратов необходимо параллельно с фармакологической, хирургической или интервенционной реперфузионной терапией, или в период ожидания на проведение такой терапии. Норадреналин может улучшать функцию ПЖ путем непосредственного положительного инотропного действия, одновременно улучшая также коронарную перфузию ПЖ за счет стимуляции альфа-рецепторов периферических сосудов и повышения системного АД. Считается, что его применение следует ограничить случаями гипотензии. По результатам небольшого исследования, у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД можно рассматривать применение добутамина и/или допамина, однако повышение сердечного индекса более физиологических значений может ухудшить вентиляционно-перфузионный дисбаланс путем дальнейшего перераспределения кровотока от (частично) обтурированных до неблокированных сосудов [3]. Адреналин сочетает в себе положительные свойства норадреналина и добутамина, не проявляя системного вазодилатирующего эффекта последнего. Соответственно, применение этого препарата может быть весьма полезным у пациентов с ТЭЛА и шоком. Вазодилататоры снижают давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, однако основной проблемой остается недостаточная специфичность этих препаратов, действие которых не ограничивается влиянием исключительно на легочные сосуды после системного (внутривенного) введения. По данным небольших клинических исследований, ингаляционное применение закиси азота может улучшить гемодинамический статус и газообмен у пациентов с ТЭЛА [4, 5].

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

**Калашник Дар'я Миколаївна**  
к. мед. н., ст. наук. співр.  
відділу кардіопульмонології

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а  
Тел. (057) 373-90-15  
E-mail: darunika@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції  
8 травня 2015 р.

\* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // European Heart Journal.— 2014.— Vol. 35.— P. 3033—3080.— Doi:10.1093/eurheartj/ehu283.

Предварительные результаты свидетельствуют, что левосимендан может восстанавливать легочно-правожелудочковые артериальные связи при острой ТЭЛА через вазодилатацию легочных сосудов и повышение сократительной способности ПЖ [6]. Гипоксемия и гипокания часто встречаются у больных с ТЭЛА, однако в большинстве случаев имеют среднюю степень тяжести. Когда давление в правом предсердии превышает давление в левом, открытое овальное окно может еще больше ухудшать гипоксемию [7]. Обычно гипоксемия исчезает при применении кислорода. При необходимости в проведении механической вентиляции, следует принять необходимые меры с целью ограничения неблагоприятных гемодинамических эффектов. В частности, положительное интраторакальное давление, индуцированное искусственной вентиляцией легких, может уменьшить венозный отток и ухудшить недостаточность ПЖ у пациентов с массивной ТЭЛА; таким образом, положительное давление в конце выдоха следует применять с осторожностью. С целью сохранения уровня давления в конце выдоха < 30 мл/ч необходимо использовать режим низкого дыхательного объема (около 6 мл/кг мышечной массы тела). Экспериментальные данные свидетельствуют, что проведение экстракорпоральной сердечно-легочной поддержки может быть эффективным при массивной ТЭЛА [8]. В пользу этой точки зрения свидетельствуют эпизодические клинические случаи и данные, полученные для групп пациентов.

## 5.2. АНТИКОАГУЛЯЦИЯ

У пациентов с острой ТЭЛА рекомендуется проводить антикоагуляционную терапию с целью профилактики ранней смертности и рецидивов симптомной или фатальной венозной тромбоэмболией (ВТЭ). Стандартная продолжительность антикоагуляционной терапии должна составлять не менее 3 мес (см. также п. 6). Лечение в острой фазе во время этого периода включает парентеральное введение антикоагулянтов (нефракционный гепарин (НФГ), низкомолекулярный гепарин (НМГ) или фондапаринукс) в течение первых 5–10 дней. Начало терапии антагонистами витамина К (АВК) следует проводить на фоне парентерального введения гепарина. Как альтернативу АВК, после окончания курса гепаринов, антикоагуляционную терапию можно продолжить одним из новых пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан, эдоксабан). Если из новых пероральных антикоагулянтов для антикоагуляционной терапии ТЭЛА применяется риварок-

сабан или апиксабан, пероральную терапию одним из этих препаратов можно начинать сразу или через 1–2 сут после введения НФГ, НМГ или фондапаринукса. В последнем случае лечение в острой фазе предусматривает увеличение дозы приема антикоагулянта в течение первых 3-х недель (для ривароксабана) или в течение первых 7 дней (для апиксабана).

Иногда может возникнуть потребность продолжить антикоагуляционную терапию более чем на 3 мес или даже на неопределенное время с целью вторичной профилактики, что возможно после оценки соотношения риска рецидивов и риска развития кровотечений у каждого отдельного пациента.

### 5.2.1. Парентеральная антикоагуляционная терапия

У больных с высокой или средней вероятностью развития ТЭЛА (см. п. 3) парентеральные антикоагулянты следует начинать до получения результатов диагностических тестов. Быстрая антикоагуляция может быть достигнута с помощью парентерального введения антикоагулянтов, в частности инфузией НФГ, подкожного введения НМГ или фондапаринукса. НМГ и фондапаринукс при проведении начальной антикоагуляции при ТЭЛА имеют преимущества перед НФГ, поскольку применение этих препаратов связано с меньшим риском развития массивных кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) [9–12]. Однако у пациентов с возможным проведением первичной реперфузии и у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или серьезным ожирением рекомендуется применять НФГ. Эти рекомендации составлены исходя из короткого периода полувыведения НФГ, простоты осуществления мониторинга антикоагуляционного действия препарата и возможности быстрой нейтрализации с помощью протамина. Дозу НФГ подбирают с учетом активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ; табл. II в веб-приложении) [13].

В табл. 10 представлены НМГ, утвержденные для лечения острой ТЭЛА. Применение НМГ как правило, не требует постоянного мониторинга анти-Ха-активности (уровень анти-Ха), однако это может быть целесообразным при беременности [14]. Максимальные значения могут быть получены при измерении анти-Ха-активности через 4 ч после последней инъекции, а минимальные значения — непосредственно перед введением следующей дозы НМГ; при этом целевое значение анти-Ха-активности составляет

**Таблиця 10.** Низкомолекулярні гепарини і пентасахариди (фондапаринукс), утверджені для лікування ТЭЛА

Препарат	Доза	Інтервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг*	Кажде 12 ч 1 раз в сутки*
Тинзапарин	175 МЕ/кг	1 раз в сутки
Дальтепарин	100 МЕ/кг** или 200 МЕ/кг**	Кажде 12 ч ** 1 раз в сутки**
Надропарин***	86 МЕ/кг или 171 МЕ/кг	Кажде 12 ч 1 раз в сутки
Фондапаринукс	5 мг (масса тела меньше 50 кг) 7,5 мг (масса тела 50—100 кг) 10 мг (масса тела > 100 кг)	1 раз в сутки

Примечание. Все дозы вводятся подкожно. МЕ — международные единицы; НМГ — низкомолекулярный гепарин; \* введение эноксапарина 1 раз в сутки в дозе 1,5 мг/кг утверждено для применения в ходе стационарного лечения ТЭЛА в США и некоторых, но не во всех, странах Европы; \*\* у онкобольных дальтепарин применяют в дозе 200 МЕ/кг массы тела (максимум 18000 МЕ) 1 раз в сутки в течение 1 мес, после чего лечение продолжают введением 150 МЕ/кг препарата 1 раз в сутки в течение 5 мес. По истечении этого периода следует продолжать антикоагуляционную терапию антагонистами витамина К или НМГ в течение неопределенного времени или до излечения рака; \*\*\* надропарин утверждён для применения при лечении ТЭЛА в некоторых, но не во всех, странах Европы.

0,6—1,0 МЕ/мл при применении препарата дважды в сутки, и 1,0—2,0 МЕ/мл при введении один раз в сутки [15].

Фондапаринукс является селективным ингибитором фактора Ха, который вводится подкожно 1 раз в сутки в подобранной согласно массе тела дозе без необходимости в осуществлении мониторинга (см. табл. 10). У пациентов с острой ТЭЛА, которые не имеют показаний для проведения тромболитической терапии, частота рецидивов ВТЭ и массивных кровотечений при применении фондапаринукса была такой же, как и при внутривенном введении НФГ [16]. При лечении фондапаринуксом не было зарегистрировано подтвержденных случаев ГИТ [17]. Подкожное введение фондапаринукса противопоказано пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин), что обусловлено способностью препарата к накоплению и повышению риска кровотечений. Накопление также отмечается у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 30—50 мл/мин), поэтому у таких больных дозу фондапаринукса следует снизить на 50 % [18].

### 5.2.2. Антагонисты витамина К

Пероральные антикоагулянты следует начинать применять как можно раньше, желательно в тот же день, что и парентеральные антикоагулянты. АВК считались «золотым стандартом» пероральной антикоагуляционной терапии в течение более 50 лет, а варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фениндион и флунидион остаются наиболее распространенными антикоагулянтами, назначаемыми при ТЭЛА [19]. Антикоагуляционную терапию с применением НФГ, НМГ или фондапаринукса следует продолжать не менее 5 дней или до момента, когда

показатель международного нормализованного отношения (МНО) не составит 2,0—3,0 в течение двух дней подряд [20].

Назначение варфарина можно начинать с дозы 10 мг у пациентов молодого возраста (в возрасте < 60 лет), не имеющих других заболеваний, и с дозы 5 мг у больных старшего возраста или у госпитализированных пациентов. В течение следующих 5—7 дней проводится корректировка суточной дозы в соответствии с показателем МНО до достижения целевого значения 2,0—3,0. С помощью быстрых фармакогенетических тестов можно усилить точность дозирования варфарина [21, 22]. В частности, варианты двух генов могут отвечать более чем за треть колебаний дозы варфарина. Один ген определяет активность цитохрома CYP2C9, печеночного изофермента, превращающего S-энантиомер варфарина в неактивную форму, в то время как другой определяет активность витамина К-эпокси-редуктазного комплекса; фермента, с помощью которого производится активная форма витамина К [23].

Фармакогенетические алгоритмы включают сведения о генотипе и клиническую информацию и выдают рекомендации по применимым дозам варфарина согласно обобщенным данным. Результаты одного исследования, опубликованного в 2012 г., свидетельствуют, что по сравнению со стандартными методиками терапии, фармакогенетические рекомендации относительно дозирования варфарина позволяют получить через месяц 10 % абсолютное снижение показателей МНО, что выходит за пределы допустимого диапазона, преимущественно благодаря меньшему количеству значений МНО < 1,5; это улучшение соответствует снижению частоты тромбоза глубоких вен (ТГВ) на 66 % [24]. В 2013 г. были опубликованы результаты трех масштабных

рандомизированных исследований [25–27]. Во всех указанных исследованиях как основная конечная точка использовался процент времени в терапевтическом диапазоне (ВТД) (суррогатный показатель качества антикоагуляции) по МНО в течение первых 4–12 нед терапии. У 455 пациентов дозы варфарина, рассчитанные с учетом генотипов при помощи тестов на месте лечения, вызвали важное, однако незначительное увеличение показателя ВТД за первые 12 нед, по сравнению с режимом, который предусматривал применение в течение 3 дней фиксированных ударных доз (67,4 и 60,3 %;  $p < 0,001$ ). Средний показатель времени до достижения терапевтического МНО снизился с 29 до 21 сут [27].

В другом исследовании, включавшем 1015 пациентов, проводилось сравнение эффективности ударных доз варфарина, рассчитанных с учетом генотипов и клинических показателей, и ударных доз, которые определялись только на основании клинических данных; ни в одной из групп не отмечено существенного улучшения значения ВТД в период между 4 и 28 днями терапии [26]. Отсутствие улучшения показателей также наблюдалось в исследовании с участием 548 пациентов, в котором сравнивалось применение ударных доз аценокумарола или фенпрокумона, рассчитанных с учетом генотипов, определенных на местах лечения, в комбинации с клиническими параметрами (возраст, пол, рост, масса тела, терапия амиодароном), и ударных доз, определенных включительно на базе клинической информации [25].

Таким образом, результаты последних исследований указывают на то, что применение фармакогенетических тестов в дополнение к клиническим параметрам, вероятно, не вызывает улучшение качества антикоагуляции. Также результаты исследований позволяют выдвинуть предположение, что определение доз на базе клинических данных пациентов, возможно, имеет преимущества перед применением фиксированных ударных режимов дозировок, и указывают на необходимость уделения особого внимания улучшению инфраструктуры антикоагуляционной терапии путем оптимизации процедур, связанных с измерением МНО, обеспечением обратной связи с пациентом и индивидуального подбора доз.

### 5.2.3. Новые пероральные антикоагулянты

Сведения относительно дизайна и основных результатов клинических исследований фазы III, посвященных вопросам терапии в острой фазе и стандартной продолжительности антикоагуляции после ТЭЛА или ВТЭ с использованием новых пероральных антикоагулянтов, не зависящих от витамина К (НОАК), обобщены в

табл. 11. В исследовании RE-COVER проводилось сравнение прямого ингибитора тромбина дабигатрана с варфарином при лечении ВТЭ [28]. Основным критерием эффективности была частота развития рецидивирующей, симптомной, объективно подтвержденной ВТЭ в течение 6 мес. Всего к участию в исследовании были привлечены 2539 пациентов, из которых у 21 % наблюдалась только ТЭЛА, а 9,6 % имели ТЭЛА и ТГВ. В обеих группах парентеральная антикоагуляционная терапия проводилась в среднем в течение 10 дней. По критерию эффективности, дабигатран не уступал варфарину (HR 1,10; 95 % ДИ 0,65–1,84). Не наблюдалось существенных различий по частоте возникновения эпизодов массивных кровотечений (табл. 11), однако на фоне применения дабигатрана отмечено меньшее количество любых кровотечений (HR 0,71; 95 % ДИ 0,59–0,85). В одноименном исследовании RE-COVER II [29], к участию в котором были привлечены 2589 пациентов, подтверждены эти результаты (основной критерий эффективности: HR 1,08; 95 % ДИ 0,64–1,80; массивные кровотечения: HR 0,69; 95 % ДИ 0,36–1,32) (табл. 11). Показатель HR по эффективности в общей популяции исследования RE-COVER составлял 1,09 (95 % ДИ 0,76–1,57), а HR по массивным кровотечениям — 0,73 (95 % ДИ 0,48–1,11) [29].

В исследовании с применением ривароксабана как терапии первой линии для первичного лечения ТЭЛА и тромбоза глубоких вен EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-PE [30, 31] с дизайном не меньшей эффективности изучалось применение однокомпонентной пероральной терапии ривароксабаном, который является прямым ингибитором фактора Ха (в дозе 15 мг дважды в сутки в течение 3 нед с последующим лечением в дозе 20 мг 1 раз в сутки), и терапии эноксапарином/варфарином у пациентов с ВТЭ. В частности, в исследовании EINSTEIN-PE приняли участие 4832 пациента с острой симптомной ТЭЛА, которая сопровождалась либо не сопровождалась ТГВ. По основному критерию эффективности (рецидивирующая симптоматическая ВТЭ) ривароксабан был так же эффективен, как стандартная терапия (HR 1,12; 95 % ДИ 0,75–1,68). Основным показателем безопасности (массивное или клинически значимое небольшое кровотечение) встречался с одинаковой частотой в обеих группах лечения (HR для ривароксабана 0,90; 95 % ДИ 0,76–1,07) (см. табл. 11), однако массивные кровотечения случались реже в группе, получавшей ривароксабан, чем в группе стандартной терапии (1,1 % по сравнению с 2,2 %, HR 0,49; 95 % ДИ 0,31–0,79).

**Таблиця 11.** Обзор клинических исследований фазы III, в которых для лечения в острой фазе применялись новые пероральные антикоагулянты, не зависящие от витамина К (НОАК), и стандартная продолжительность антикоагуляционной терапии после ВТЭ

Препарат	Исследование	Дизайн	Терапия и доза	Продолжительность	Количество пациентов	Данные по эффективности (результаты)	Данные по безопасности (результаты)
Дабигатран	RE-COVER 293	Двойное слепое с двойной маскировкой	Эноксапарин/дабигатран (150 мг 2 раза в сутки)*, или эноксапарин/варфарин	6 мес	2539 пациентов с острой ВТЭ	Рецидив ВТЭ или роковая ТЭЛА: 2,4 % на фоне дабигатрана и 2,1 % на фоне варфарина	Массивные кровотечения: 1,6 % на фоне дабигатрана и 1,9 % на фоне варфарина
	RE-COVER II 29	Двойное слепое с двойной маскировкой	Эноксапарин/дабигатран (150 мг 2 раза в сутки)*, или эноксапарин/варфарин	6 мес	2589 пациентов с острой ВТЭ	Рецидив ВТЭ или роковая ТЭЛА: 2,3 % на фоне дабигатрана и 2,2 % на фоне варфарина	Массивные кровотечения на фоне дабигатрана и у 22 пациентов на фоне варфарина
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT 295	Открытое	Ривароксабан (15 мг 2 р/с 3 нед, затем 20 мг 1 раз в сутки) или эноксапарин/варфарин	3, 6 или 12 мес	3449 пациентов с острым ТГВ	Рецидив ВТЭ или роковая ТЭЛА: 2,1 % на фоне ривароксабана и 3,0 % на фоне варфарина	Массивное или клинически значимое небольшое кровотечение: 8,1 % на фоне ривароксабана и 8,1 % на фоне варфарина
	EINSTEIN-PE 29	Открытое	Ривароксабан (15 мг 2 р/с 3 нед, затем 20 мг 1 раз в сутки) или эноксапарин/варфарин	3, 6 или 12 мес	4832 пациента с острой ТЭЛА	Рецидив ВТЭ или роковая ТЭЛА: 2,1 % на фоне ривароксабана и 1,8 % на фоне варфарина	Массивное или клинически значимое небольшое кровотечение: 10,3 % на фоне ривароксабана и 11,4 % на фоне варфарина
Аликсабан	AMPLIFY 294	Двойное слепое с двойной маскировкой	Аликсабан (10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки) и эноксапарин/варфарин	6 мес	5395 пациентов с острой формой ТГВ или ТЭЛА	Рецидивы ВТЭ или роковая ТЭЛА: 2,3 % на фоне аликсабана и 2,7 % на фоне варфарина	Массивные кровотечения: 0,6 % на фоне аликсабана и 1,8 % на фоне варфарина
Эдоксабан	Hokusal-VTE 298	Двойное слепое с двойной маскировкой	НМГ/эдоксабан (60 мг 1 раз в сутки; 30 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин или массе тела < 60 кг) и НФГ или НМГ/варфарин	Переменная, 3–12 мес	8240 пациентов с острой формой ТГВ и/или ТЭЛА	Рецидивы ВТЭ или роковая ТЭЛА: 3,2 % на фоне эдоксабана и 3,5 % на фоне варфарина	Массивное или клинически значимое небольшое кровотечение: 8,5 % на фоне эдоксабана и 10,3 % на фоне варфарина

Примечание. ТГВ — тромбоз глубоких вен; ТЭЛА — тромбоз эмболия легочной артерии; НФГ — нефракционный гепарин; ВТЭ — венозная тромбоз эмболия; НМГ — низкомолекулярный гепарин. \* Утвержденные дозы дабигатрана составляют 150 мг 2 раза в сутки и 110 мг 2 раза в сутки.

В исследовании с применением аликсабана для первичного лечения ТЭЛА и тромбоза глубоких вен (AMPLIFY) сравнивалось использование однокомпонентной терапии аликсабаном, который является прямым ингибитором фактора Ха (10 мг дважды в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг один раз в сутки), и стандартной терапии (эноксапарин/варфарин) у 5395 пациентов с острой ВТЭ, 1836 из которых имели ТЭЛА (табл. 11) [32]. Главным критерием эффективности была рецидивирующая симптоматическая ВТЭ или смерть, связанная с ВТЭ. Основными показателями безопасности выступали массивные кровотечения и массивные

кровотечения в сочетании с клинически значимыми небольшими кровотечениями. По основному критерию эффективности аликсабан не уступал стандартной терапии (относительный риск [RR] 0,84; 95 % ДИ 0,60–1,18). На фоне применения аликсабана массивные кровотечения встречались не так часто, как при использовании традиционной терапии (RR 0,31; 95 % ДИ 0,17–0,55; p < 0,001 относительно преимуществ) (см. табл. 11). Комбинированный показатель массивных и клинически значимых небольших кровотечений отмечен у 4,3 % пациентов в группе, получавшей аликсабан, и в 9,7 % больных из группы, где применялась традицион-

ная терапия (RR 0,44; 95 % ДИ 0,36–0,55;  $p < 0,001$ ).

В исследовании Hokusai-VTE проводилось сравнение применения эдоксабана, который является прямым ингибитором фактора Ха, с использованием традиционной терапии у 8240 пациентов с острой ВТЭ (3319 из которых имели ТЭЛА), прошедших первичное лечение гепарином не менее 5 дней (см. табл. 11) [33]. Пациенты получали эдоксабан в дозе 60 мг один раз в сутки (в пониженной дозе 30 мг 1 раз в сутки при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин или массе тела  $< 60$  кг) или варфарин. Терапия препаратом исследования длилась 3–12 мес; все пациенты находились под наблюдением в течение 12 мес. По основному критерию эффективности (рецидивирующая симптоматическая ВТЭ или фатальная ТЭЛА) эдоксабан не уступал варфарину (HR 0,89; 95 % ДИ 0,70–1,13). Основные показатели безопасности, массивное или клинически значимое небольшое кровотечение, встречались с меньшей частотой в группе, где применялся эдоксабан (HR 0,81; 95 % ДИ 0,71–0,94;  $p = 0,004$  относительно преимуществ) (см. табл. 11). У 938 пациентов с острой ТЭЛА и повышенной концентрацией NT-proBNP ( $> 500$  пг/мл) частота рецидивов ВТЭ составила 3,3 % в группе, получавшей эдоксабан, и 6,2 % в группе, которая лечилась варфарином (HR 0,52; 95 % ДИ 0,28–0,98).

Таким образом, результаты исследований по применению НОАК для лечения ВТЭ свидетельствуют, что эти препараты не уступают (по эффективности) стандартным режимам с использованием гепарина/АВК и, возможно, являются более безопасными (в том числе касательно риска развития массивных кровотечений) [34]. Во всех исследованиях на фоне терапии АВК были получены высокие значения времени нахождения в терапевтическом окне, с другой стороны, популяции исследований состояли из лиц достаточно молодого возраста и только у некоторых из них был рак. НОАК сейчас могут рассматриваться как альтернатива стандартным режимам лечения. На момент публикации этих рекомендаций ривароксабан, дабигатран и аписабан были утверждены для использования при лечении ВТЭ в Европейском Союзе; эдоксабан сейчас проходит процедуру государственной экспертизы. Опыт применения НОАК все еще ограничен, однако продолжает накапливаться. Практические рекомендации по использованию НОАК в различных клинических условиях и лечению осложнений в виде кровотечений были недавно опубликованы Европейской ассоциацией сердечного ритма [35].

### 5.3. ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Тромболитическая терапия при острой ТЭЛА обеспечивает более быстрое восстановление кровоснабжения легких, чем антикоагуляционная терапия с использованием только НФГ [36, 37]. Операционное устранение легочной обструкции приводит к быстрому снижению давления и сосудистого сопротивления в легочной артерии, что сопровождается улучшением функции ПЖ [37]. Улучшение показателей гемодинамики вследствие тромболизиса ограничивается первыми несколькими днями и через неделю после лечения не наблюдается у выживших пациентов [36, 38, 39].

Утвержденные схемы лечения ТЭЛА тромболитическими средствами представлены в табл. III веб-приложения; противопоказания для тромболизиса отражены в табл. IV веб-приложения. Схемы ускоренного лечения в течение 2 ч более эффективны, чем длительные инфузии тромболитических препаратов первого поколения в течение 12–24 ч [40–43]. Результаты проверки эффективности ретеплазы и десмотеплазы в сравнении с рекомбинантным активатором тканевого плазминогена (rt-PA) для лечения ТЭЛА сопоставимы с улучшением показателей гемодинамики [44, 45]; эффективность применения тенектеплазы в сравнении с плацебо также была проверена у пациентов с ТЭЛА средней степени риска [38, 46, 47]. В настоящее время ни один из этих способов не утвержден для лечения ТЭЛА.

Инфузии НФГ необходимо прекратить во время применения стрептокиназы или урокиназы, но можно продолжать при введении rt-PA. Пациентам, которые получают НМГ или фондапаринукс во время начала проведения тромболизиса, введение НФГ может быть осуществлено только через 12 ч после последней инъекции НМГ (в случае применения дважды в сутки), или через 24 ч после последней инъекции НМГ или фондапаринукса (в случае применения 1 раз в сутки). Учитывая риски кровотечений, связанных с тромболизисом, а также возможную необходимость в неотложном применении терапии гепарином или отмене его антикоагуляционного эффекта, считается обоснованным продолжать антикоагуляцию с использованием НФГ на протяжении нескольких часов после окончания тромболитической терапии до перехода на НМГ или фондапаринукс.

В общем, позитивный эффект от проведения тромболизиса наблюдался у более чем 90 % пациентов, о чем свидетельствует улучшение клинических и эхокардиографических показателей на протяжении 36 ч [48]. Наиболее оптимальный

ефект достигается при проведении тромболитической терапии в течение 48 ч после возникновения симптома, однако тромболитическая терапия также эффективна у пациентов с наличием соответствующих симптомов в течение 6–14 дней [49].

Результаты рандомизированных исследований, проводившихся до 2004 г., свидетельствуют о том, что тромболитическая терапия может ассоциироваться со снижением уровня смертности или рецидивов ТЭЛА у пациентов высокой степени риска с гемодинамической нестабильностью [50]. Согласно недавно представленному эпидемиологическому отчету, уровень смертности от ТЭЛА в клинических условиях был ниже у пациентов, которым была проведена тромболитическая терапия, чем у тех, кто не проходил такую терапию (RR 0,20; 95 % ДИ 0,19–0,22;  $p < 0,001$ ) [51]. Большинство противопоказаний для проведения тромболитической терапии (табл. IV веб-приложения) следует считать условными у пациентов с ТЭЛА высокой степени риска, которая является жизнеугрожающей.

Клиническая польза от применения тромболитической терапии при отсутствии нарушений гемодинамики в момент госпитализации оставалась спорным вопросом на протяжении многих лет. Во время рандомизированного исследования эффективности применения гепарина в сравнении с алтеплазой у 256 пациентов с острой ТЭЛА и нормальным давлением, а также проявлениями дисфункции ПЖ или легочной гипертензии, что было подтверждено во время проведения обследования в клинических условиях, эхокардиографии или катетеризации правых камер сердца, тромболитическая терапия (преимущественно вторичный тромболитический эффект) обеспечила снижение частоты проведения интенсивной терапии (с 24,6 до 10,2 %;  $p = 0,004$ ), что не повлияло на уровень смертности [52]. Недавно были опубликованы результаты исследования эффективности применения тромболитической терапии при ТЭЛА (РЕИТНО) [53]. Это мультицентровое рандомизированное двойное слепое исследование проводилось с целью сравнения эффективности тромболитической терапии при помощи однократного внутривенного болюсного введения тенектеплазы и гепарина (дозирование которых было определено с учетом массы пациентов) в сравнении с плацебо и гепарином. В исследовании принимали участие пациенты с острой ТЭЛА, у которых были выявлены дисфункция ПЖ, что подтверждалось результатами эхокардиографии или КТ-ангиографии, а также повреждение миокарда, что подтверждалось позитивными результатами теста на тропонин I или T. В общем в исследовании принимали участие 1006 пациентов.

Основной показатель эффективности, который включал частоту смертельных случаев от любых причин или случаев гемодинамической декомпенсации/коллапса в течение 7 дней после рандомизации, снизился на фоне применения тенектеплазы (2,6 в сравнении с 5,6 % в группе плацебо;  $p = 0,015$ ; OR 0,44; 95 %, ДИ 0,23–0,88). Эффективность тромболитической терапии главным образом обеспечивалась существенным снижением частоты гемодинамического коллапса (1,6 в сравнении с 5,0 %;  $p = 0,002$ ); уровень смертности в течение 7 дней был низким: 1,2 % в группе, в которой применялась тенектеплаза, и 1,8 % в группе плацебо ( $p = 0,43$ ). В другом рандомизированном исследовании, в котором сравнивалась эффективность применения у пациентов с ТЭЛА средней степени риска НМГ и НМГ плюс внутривенное болюсное введение тенектеплазы, в группе больных, которые получали тенектеплазу, отмечено меньше нежелательных результатов заболевания, лучшие функциональные показатели и улучшение качества жизни в течение 3 мес [47].

Тромболитическая терапия сопровождается высоким риском развития массивных кровотечений, включая внутричерепные кровотечения. По результатам анализа обобщенных данных исследований с использованием разных тромболитических способов и схем лечения, частота возникновения внутричерепных кровотечений составила 1,9–2,2 % [54, 55]. Риск развития геморрагических осложнений повышается с увеличением возраста и при наличии сопутствующих заболеваний [56]. Согласно данным РЕИТНО, частота геморрагических инсультов после тромболитической терапии с использованием тенектеплазы составила 2 % (в сравнении с 0,2 % в группе плацебо) у пациентов с ТЭЛА средней и высокой степени риска. Количество случаев небольших невнутричерепных кровотечений также увеличилось в группе, где использовалась тенектеплаза, в сравнении с группой плацебо (6,3 и 1,5 %;  $p < 0,001$ ) [53]. Эти результаты подчеркивают необходимость в улучшении уровня безопасности тромболитической терапии у пациентов с повышенным риском возникновения внутричерепного или другого кровотечения, которое является жизнеугрожающим. Стратегия использования сниженных доз rt-PA продемонстрировала свою безопасность для лечения ТЭЛА средней степени риска во время исследования, в котором принял участие 121 пациент [57]. Эти результаты были подтверждены во время другого исследования, в котором участвовало 118 пациентов с нестабильной гемодинамикой или «массивной обструкцией

легких» [58]. Альтернативний підхід може включати проведення місцевого тромболізу при допомозі катетера под ультразвуковим контролем з використанням невеликих доз тромболітичних засобів (см. п. 5.5). У пацієнтів з флотируючими тромбами в правих відділах серця терапевтична ефективність тромболізу залишається спірним питанням. Во время небагатьох досліджень були отримані позитивні результати [59, 60], однак згідно з іншими звітами, рівень короткотривалої смертності, незважаючи на проведення тромболізу, перевищує 20 % [61–63].

#### 5.4. ХИРУРГИЧЕСКАЯ ЭМБОЛЕКТОМИЯ

Перша успішна емболектомія із легочної артерії була проведена в 1924 г., за небагато десятиліть до розробки медикаментозних методів лікування ТЭЛА. Спеціалісти, використовуючі міждисциплінарний підхід до лікування захворювання і надаючи перевагу оперативному лікуванню і активному привертанню кардіохірургів, нещодавно повторно ввели концепцію хірургічної емболектомії у пацієнтів з ТЭЛА високого ризику, а також у окремих пацієнтів з ТЭЛА середньої і високої ступеня ризику, зокрема, в разі протипоказань для проведення тромболізу або якщо тромболізис неефективний. Хірургічна емболектомія також була успішно проведена пацієнтам з тромбами в правих відділах серця, які «флотирують» к міжпередсердної перегородці через відкрите овальне вікно [64, 65].

Технічно, легочна емболектомія є відносно простою операцією. Місце проведення хірургічного втручання не впливає суттєво на результати операції, тому пацієнтів не обов'язково переміщати в спеціалізовані кардіоторакальні центри, якщо є можливість проведення емболектомії з використанням системи штучного кровообігу на місці [66]. Мобільні системи екстракорпорального кровообігу для чрескожної катетеризації бедренної вени можуть допомогти в критичних обставинах, забезпечивши кровообіг і насичення киснем до встановлення остаточного діагнозу [67, 68]. Після швидкого переміщення в операційну і проведення анестезії і медіальної стернотомії встановлюється нормотермічний кардіопульмональний шунт. Необхідно уникати надмірного стиснення аорти і кардіоплегічної зупинки серця [69]. В разі білатерального розрізу легочної артерії тромби можуть бути видалені з обох легочних артерій в нисходячому порядку

до сегментарного рівня під безпосереднім візуальним контролем. Для відновлення функції ПЖ може знадобитися продовження кардіопульмонального шунтування і поступове відключення механічної вентиляції після операції.

В разі застосування оперативного міждисциплінарного підходу, при наявності відповідних індивідуальних показань для проведення емболектомії до гемодинамічного колапсу, згідно з отриманими даними, рівень смертності во время періопераційного періоду не перевищував 6 % [67, 69–71]. Предопераційний тромболізис підвищує ризик кровотечення, однак не є абсолютним протипоказанням для хірургічної емболектомії [72].

Довгий час в ряду публікацій відзначалися позитивні результати проведення операцій, зокрема, покращення таких показників, як рівень виживаності, значення функціонального класу в відповідності з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я і якості життя [68, 70].

Пацієнти з приступами гострої ТЭЛА, розвинутої на фоні довгої одышки і легочної гіпертензії, можуть страждати від хронічної тромбоемболічної легочної гіпертензії. Таких пацієнтів слід направляти в спеціалізовані центри для легочної ендартеректомії (см. п. 7).

#### 5.5. ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ПОМОЩИ ЧРЕСКОЖНОГО КАТЕТЕРА

Ціль інтервенційної терапії — видалити тромби, створюючи перешкоди, із основних легочних артерій з метою допомогти відновленню функції ПЖ, усуненню симптомів і швидкому выздоровленню [73]. У пацієнтів з абсолютними протипоказаннями к проведенню тромболізу внутрішньовенні методи лікування включають (I) фрагментацію тромбів при допомозі катетера типу «свиной хвостик» або катетера Фогарти, (II) реолітичну тромбектомію з використанням гідродинамічних пристроїв для катетеризації, (III) аспіраційну тромбектомію при допомозі аспіраційних катетерів і (IV) ротаційну тромбектомію. В той же час у пацієнтів без абсолютних протипоказань для тромболізу ефективними методами є катетерний тромболізис і фармакомеханічний тромболізис. Обзор доступних способів і методів для лікування ТЭЛА при допомозі чрескожного катетера представлений в табл. V веб-додатку [73, 74].



Был проведен обзор эффективности интервенционной терапии на базе результатов 35 рандомизированных исследований с участием 594 пациентов [74]. Клинический успех, который определялся как стабилизация гемодинамических параметров, устранение гипоксии и выживание к моменту выписки из стационара, составил 87 %. Влияние самого механического применения катетера на достижение клинического успеха не установлено, поскольку у 67 % пациентов одновременно проводился дополнительный местный тромболитис. Систематические ошибки, связанные преимущественно с опубликованием позитивных результатов исследований, возможно, привели к представлению неполных сведений об основных осложнениях (которые, согласно заявленным данным, возникали в 2 % случаев после лечения), которые, в частности, могут включать смерть вследствие ухудшения недостаточности ПЖ, эмболию дистальных сосудов, перфорацию легочной артерии с кровоизлиянием в легкие, системные геморрагические осложнения, тампонаду перикарда, блокаду сердца или брадикардию, гемолиз, контраст-индуцированную нефропатию и осложнения в месте прокола [73].

В то время, как антикоагуляционная терапия с использованием только гепарина имеет незначительную эффективность для восстановления анатомических размеров и функций ПЖ в течение первых 24–48 ч [39], уровень быстрого восстановления ПЖ после проведения тромболитиса с введением малых доз веществ при помощи катетера является аналогичным тому, который может быть обеспечен после проведения системного тромболитиса с применением стандартных доз [38, 75]. Во время рандомизированного контролируемого клинического исследования, в котором участвовали 59 пациентов со средним уровнем риска, если сравнивать с монотерапией гепарином, на фоне катетерного тромболитиса с ультразвуковым усилением (введение 10 мг rt-PA для каждого легкого в течение 15 ч) наблюдалось существенное снижение соотношения между субанулярными размерами ПЖ и ЛЖ на момент начала исследования и через 24 ч без увеличения частоты геморрагических осложнений [76].

### 5.6. ВЕНОЗНЫЕ ФИЛЬТРЫ

Венозные фильтры обычно устанавливают в инфраренальном отделе нижней полой вены (кава-фильтры). При обнаружении тромба в почечных венах может быть целесообразным установление фильтров в супраренальном отделе. Имплантация венозных фильтров показана

у пациентов с острой ТЭЛА, имеющих абсолютные противопоказания к применению антикоагуляционных препаратов, и у больных с действительно подтвержденным рецидивом ТЭЛА, который возникает, несмотря на проведение надлежащей антикоагуляционной терапии. Данные неэкспериментальных исследований показывают, что установка венозного фильтра может снизить уровень смертности в острой фазе заболевания, связанного с ТЭЛА [77, 78], т. е. принести пользу за счет вероятного повышения риска рецидивов ВТЭ [78].

Осложнения при установке постоянных кава-фильтров возникают часто, но редко приводят к летальному исходу [79]. В общем, ранние осложнения (тромбоз в месте введения фильтра) возникают примерно у 10 % пациентов. Установка фильтра в верхнюю полую вену связана с риском тампонады сердца [80]. Поздние осложнения встречаются чаще и включают развитие рецидивов ТГВ почти у 20 % пациентов и посттромботического синдрома максимум у 40 % больных. Оклюзия нижней полой вены возникает у 22 % пациентов в течение 5 лет и у 33 % больных в течение 9 лет, независимо от применения антикоагулянтов и длительности антикоагуляционной терапии [81, 82]. Результаты восьмилетнего периода последующего наблюдения за 400 пациентами с ТГВ (сопровожденным ТЭЛА или нет), которые участвовали в рандомизированном исследовании и прошли первичную антикоагуляционную терапию продолжительностью не менее 3 мес, показали, что у пациентов с постоянным кава-фильтром риск развития рецидивов ТЭЛА снизился за счет повышения риска рецидивов ТГВ и без какого-либо общего влияния на показатели выживаемости [81].

Непостоянные кава-фильтры делятся на временные и сменные. Временные фильтры следует удалять через несколько дней, зато сменные фильтры можно оставлять в вене на более длительное время. Непостоянные фильтры рекомендуется удалять, как только применение антикоагулянтов станет безопасным. Несмотря на это, их часто оставляют установленными дольше, при этом частота развития поздних осложнений составляет 10 %; к таким осложнениям относятся миграция, ангуляция или деформация фильтра, перфорация стенки вены ножками фильтра, перелом фильтра и эмболизация фрагментов и тромбоз устройства [83, 84]. Данные, подтверждающие эффективность рутинного применения венозных фильтров у пациентов с флотирующими тромбами в проксимальных венах, отсутствуют. В одном исследовании частота рецидивов у пациентов с

ТЭЛА, получавших только адекватную антикоагуляционную терапию (без имплантации венозного фильтра) была низкой (3,2 %) [85]. Также нет свидетельств о целесообразности применения кава-фильтров у пациентов, которым назначено плановое проведение системного тромболитика, хирургической эмболектомии или тромбозантертиэктомии из легочной артерии.

### 5.7. ДОСРОЧНАЯ ВЫПИСКА И АМБУЛАТОРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

При принятии решения о досрочной выписке и проведении амбулаторного лечения пациентов с острой ТЭЛА основная задача заключается в определении пациентов с низкой степенью риска неблагоприятных ранних исходов заболевания. Разработаны многочисленные модели прогнозирования рисков (см. п. 4) [86], из которых шкала PESI (см. табл. 7) на сегодняшний день признана наиболее обоснованной [87–90]. В одном рандомизированном исследовании низкий показатель PESI (класс I или II) применялся среди критериев для назначения амбулаторного лечения при острой ТЭЛА [91]. Упрощенная версия этого индекса (sPESI) имеет высокую чувствительность к идентификации ТЭЛА низкой степени риска [92, 93], однако значимость результатов, полученных с помощью такой упрощенной версии, для отбора кандидатов на проведение амбулаторного лечения еще непосредственно не исследовалась. Критерии Hestia включают комплекс клинических параметров, которые могут быть легко получены в прикроватных условиях. В неконтролируемом исследовании с применением этих критериев для отбора кандидатов на амбулаторное лечение частота ВТЭ составила 2,0 % (0,8–4,3 %) у больных с острой ТЭЛА, которые были выписаны из больницы в течение 24 ч [94]. Критерии Hestia еще не прошли процедуру внешней валидации. Значимость NT-proBNP как лабораторного биомаркера для отбора кандидатов на амбулаторное лечение оценивалась в неконтролируемом исследовании, в котором у 152 пациентов (верхняя граница 95 % ДИ 2,4 %) с клинически определенной ТЭЛА очень низкой степени риска и уровнем BNP < 500 пг/мл в течение трехмесячного периода последующего наблюдения не отмечено ни одного летального случая, или рецидива ВТЭ, или массивных геморрагических осложнений [95]. Значимость визуализационных диагностических процедур (эхокардиографии или КТ-сканирования) для исключения дисфункции ПЖ перед досрочной выпиской пациентов из больницы в клинических исследованиях не изучалась. В табл. 12

обобщены данные по дизайнам последних многоцентровых клинических исследований, посвященных изучению трехмесячных клинических результатов у пациентов с ТЭЛА, которые были досрочно выписаны из больницы или полностью лечились в амбулаторных условиях. В целом, среди пациентов, прошедших процедуру скрининга, доля больных, которые были признаны пригодными для амбулаторного лечения, составляла 13–51 % [96]. Два из этих исследований были рандомизированными, в одном из которых пациенты проходили терапию в условиях стационара в течение всего 3 дней (с последующей выпиской) или полностью находились на стационарном лечении [97]. В другом исследовании больные получали антикоагулянты или исключительно в амбулаторных условиях (выписка в течение 24 ч), или частично в стационаре [98]. Первое из этих исследований, в котором для определения низкой степени риска применялось проспективное правило прогнозирования, было преждевременно прекращено из-за увеличения уровня краткосрочной смертности в группе пациентов, досрочно выписанных из больницы; два пациента (2,8 %) из этой группы умерли рано, один вследствие желудочно-кишечного кровотечения, а другой — в результате остановки сердца, обусловленной наличием тромба в правом отделе сердца. Общий уровень смертности составил 4,2 % в группе досрочно выписанных пациентов и 8,3 % в группе стационарного лечения [97]. В другом исследовании, которое было более масштабным, отмечено по одному летальному случаю, не связанному с ВТЭ, в каждой группе (0,6 %); нефатальные рецидивы ВТЭ наблюдались у одного пациента из группы амбулаторного лечения (0,6 %) и не зафиксированы в группе стационарной терапии [98]. При проведении метаанализа 14 (преимущественно когортных) исследований, показатели совокупной частоты рецидивов ВТЭ, массивных кровотечений и общей смертности существенно не отличались у амбулаторных пациентов, которые были досрочно выписаны, и пациентов, которые лечились в условиях стационара [99].

### 5.8. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СТРАТЕГИИ

Алгоритм рекомендованных терапевтических стратегий при острой ТЭЛА представлен на рис. 5.

#### 5.8.1. Тромбоэмболия легочной артерии, сопровождающаяся шоком или гипотензией (тромбоэмболия легочной артерии высокой степени риска)

У пациентов с ТЭЛА, сопровождающейся шоком или гипотензией, отмечается высокий

**Таблиця 12.** Дизайн последних многоцентровых исследований, посвященных вопросу амбулаторного лечения острой ТЭЛА (модифицировано по данным M. Lankeit и S. Konstantinides)

Автор	Дизайн	Критерии включения	Основные критерии исключения	Привлечено пациентов	Лечение
Aujesky [217]	Открытое рандомизированное исследование с дизайном не меньшей эффективности 19 центров (ОИТ) Выписка в течение 24 ч или стационарное лечение	Возраст ≥ 18 лет Подтвержденная острая ТЭЛА Класс PESI I или II	АД < 100 мм рт. ст. Наличие боли, требующей применения опиоидов Активное кровотечение или высокий риск его развития Тяжелое ожирение CrCl < 30 мл/мин ГИТ в анамнезе Препятствия к проведению амбулаторного лечения	344 (из 1557 лиц, прошедших скрининг)	В обеих группах: эноксапарин п/к дважды в сутки; на фоне АВК («ранняя» терапия)
Otero [349]	Открытое рандомизированное 9 центров Выписка в течение 3—5 дней или стационарное лечение	Возраст ≥ 18 лет Подтвержденная острая ТЭЛА Низкий риск в соответствии с правилом клинического прогнозирования Uresandi 350	Гемодинамическая нестабильность Тропонин Т ≥ 0,1 нг/мл Дисфункция ПН (ТТЭ) Высокий риск развития кровотечений Тяжелые сопутствующие заболевания Насыщенность O <sub>2</sub> < 93 % ХОЗЛ, астма Тяжелое ожирение	132 (из 1016 лиц, прошедших скрининг)	В обеих группах: НМГ п/к на фоне АВК (начало на 10-е сутки)
Zondag [34]	Проспективное когортное 12 центров (ОИТ) Все лечились амбулаторно, выписка в течение 24 ч	Возраст ≥ 18 лет Подтвержденная острая ТЭЛА	Гемодинамическая нестабильность Активное кровотечение или высокий риск его развития Потребность в кислороде CrCl < 30 мл/мин Печеночная недостаточность ГИТ в анамнезе Препятствия к проведению амбулаторного лечения	297 (из 581 лица, прошедшего скрининг)	Надропарин п/к 1 раз в сутки; на фоне АВК (начиная с 1-го дня)
Agterof [237]	Проспективное когортное 5 центров (ОИТ) Выписка в течение 24 ч	Возраст ≥ 18 лет Подтвержденная острая ТЭЛА NT-proBNP < 500 пг/мл	Гемодинамическая нестабильность Активное кровотечение или высокий риск его развития Тяжелые сопутствующие заболевания Лечение боли в/в анальгетиками Потребность в кислороде Креатинин > 150 мкмоль/л Препятствия к проведению амбулаторного лечения	152 (из 351 лица, прошедшего скрининг)	НМГ п/к 1 раз в сутки на фоне АВК («ранняя» терапия)

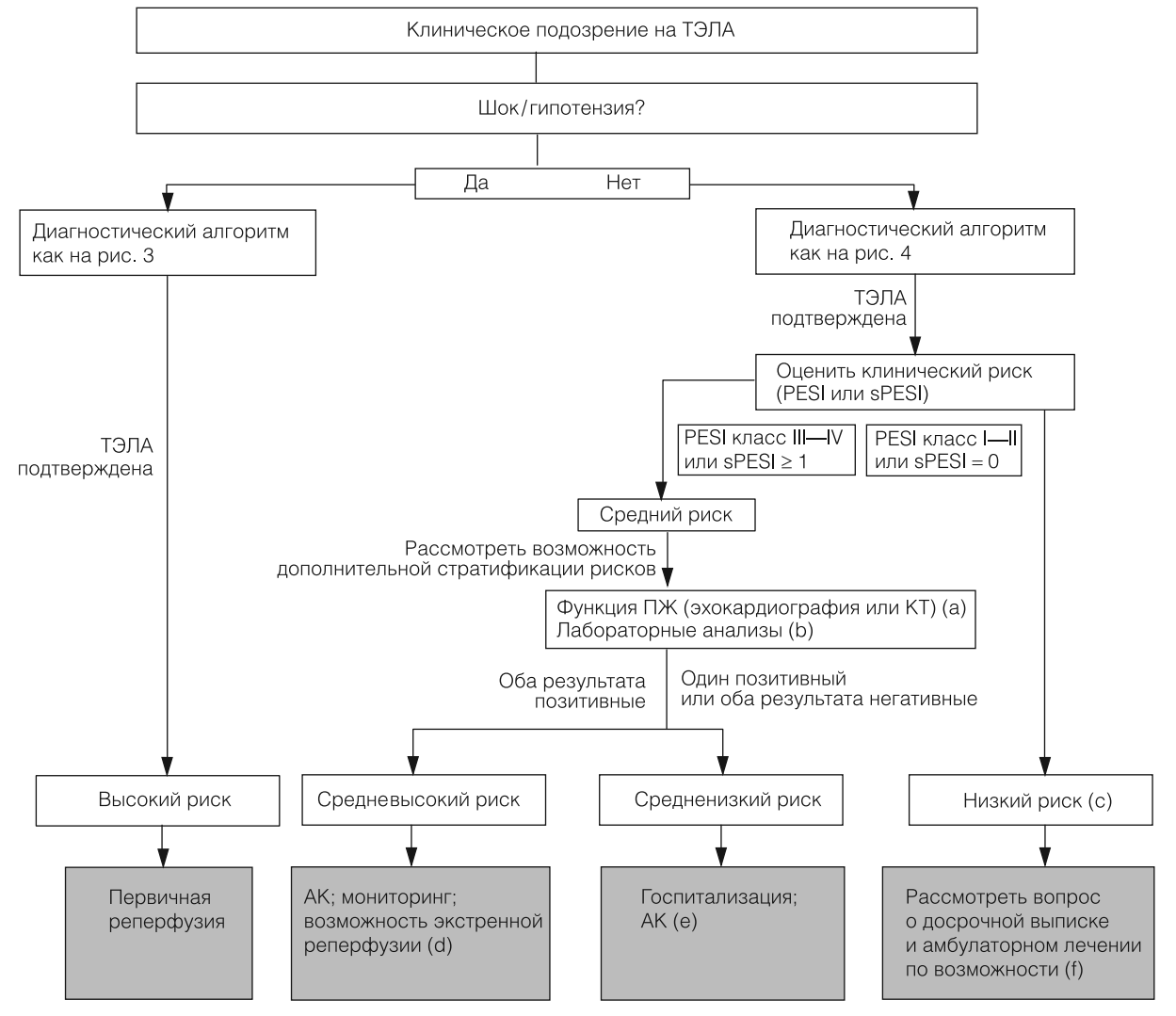
Примечание. АД — (систолическое) артериальное давление; ХОЗЛ — (тяжелое) хроническое обструктивное заболевание легких; CrCl — клиренс креатинина; ОИТ — отделение интенсивной терапии; ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения; в/в — внутривенно; НМГ — низкомолекулярный гепарин; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии (см. табл. 7); ПЖ — правый желудочек; п/к — подкожно; ТТЭ — трансторакальная эхокардиография; АВК — антагонисты витамина К.

риск госпитальной смерти, особенно в первые часы после госпитализации. Помимо обеспечения гемодинамической и респираторной поддержки, таким пациентам необходимо ввести внутривенно НФГ, которое является предпочтительным средством первичной антикоагуляции, поскольку применение НМГ или фондапаринукса у больных с гипотонией и шоком пока не изучалось. Первичная реперфузионная терапия, в частности, системный тромболитизис, является вариантом лечения пациентов с ТЭЛА высокой степени риска. У пациентов, имеющих противопоказания к тромболитизису, и у больных, у которых не удалось улучшить гемодинамический статус с помощью тромболитической терапии, рекомендуется проведение хирургической эмболектomie, при наличии хирургического опыта и необходимых средств. Как альтернативу хирургическому вмешательству можно рассматривать лечение с помощью чрескожного катетера, при наличии должного опыта применения

этого метода и соответствующих средств на месте проведения процедуры. В таких случаях терапевтические решения должны приниматься многопрофильной бригадой при участии торакального хирурга или кардиохирурга, в зависимости от ситуации.

### 5.8.2. Тромбоэмболия легочной артерии без шока или гипотензии (тромбоэмболия легочной артерии средней или низкой степени риска)

В большинстве случаев острой ТЭЛА, не сопровождающейся гемодинамическими нарушениями, препаратами выбора являются НМГ или фондапаринукс подкожно в дозах, рассчитанных по весу, и без необходимости в мониторинге, кроме случаев наличия тяжелой почечной недостаточности. Пациенты, не страдающие от шока или гипотензии, должны пройти дополнительную стратификацию рисков после подтверждения диагноза ТЭЛА. Оценка рисков у



**Рис. 5.** Стратегии лечения при острой ТЭЛА в зависимости от существующих рисков (категории рисков представлены в табл. 9)

Примечание. АК — антикоагуляция; КТ — компьютерная томографическая легочная ангиография; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; PESI — индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии; ПЖ — правый желудочек; sPESI — упрощенный индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии.

таких больных должна начинаться с применения валидизированных клинических шкал, желательнее PESI или sPESI. У пациентов с низкой степенью риска, которые относятся к классу I или II по PESI, и, возможно, также у получивших нулевой балл по шкале sPESI, можно рассматривать вопрос о досрочной выписке из больницы и проведении амбулаторного лечения, если это кажется целесообразным, учитывая ожидаемое соблюдение пациентом режима лечения и его/ее семейное и социальное окружение. У всех остальных пациентов следует рассмотреть возможность оценки функции ПЖ с помощью эхокардиографии (или КТ-ангиографии) и определения уровня сердечного тропонина. Исходя из результатов недавно опубликованного рандомизированного исследования [100] и

согласно изложенным в разделе, посвященном составлению прогностических оценок, пациенты с острой ТЭЛА, дисфункцией ПЖ по данным эхокардиограммы или КТ-сканирования и положительными результатами теста на сердечные тропонины относятся к группе средневысокой степени риска. Применение у таких пациентов полнодозовой системной тромболитической терапии как первичной реперфузионной терапии может предупредить развитие потенциально опасной для жизни гемодинамической декомпенсации или коллапса, однако за счет увеличения риска геморрагического инсульта или массивного неинтракраниального кровотечения [100]. Соответственно, рутинное применение системного тромболитика как первичного лечения у пациентов с ТЭЛА средневысокого риска

не рекомендується, однак при появленні ознак гемодинамічної декомпенсації повинен бути розглянутий питання про застосування тромболітичної терапії. Хірургічна емболектомія із легочної артерії або лікування з допомогою чрескожного катетера можуть розглядатися як альтернативні методи надання екстреної допомоги пацієнтам з ТЭЛА середньовисокої ступеня ризику з явній небезпечністю розвитку гемодинамічної декомпенсації і передбачуваним високим ризиком виникнення кровотечень на фоні системного тромболітизму. В когортних дослідженнях встановлено, що інші лабораторні маркери, такі як BNP, NT-proBNP і Н-FAAT, також проявляють прогностичну значимість, в доповнення до клінічних і візуалізаційних параметрів, але їх потенціальне терапевтичне значення в проспективних дослідженнях ще не вивчалось. Нормотензивні пацієнти класу III або вище за шкалою PESI, або набравши мінімум 1 балл за шкалою sPESI, які мають нормальні показники ехокардіограми (або КТ-ангіограми), або тесту на серцеві тропоніни (або те і інше), належать до групи середньонизької ступеня ризику. У таких пацієнтів показано проведення антикоагуляції. Існуючі свідчення не підтверджують доцільність первинної реперфузійної терапії. Немає доказів того, що постільний режим надає будь-якого корисного впливу на результати захворювання у таких хворих.

- (а) Якщо в час діагностики ТЭЛА ехокардіографія вже була виконана і виявлена дисфункція ПЖ або якщо вже здійснювалась КТ з діагностичною метою, яка показала збільшення ПЖ (відношення ПЖ/ЛЖ (лівий шлуночок)  $\geq 0,9$ ), слід виконати тест на серцеві тропоніни, крім випадків, коли первинна реперфузія не розглядається як варіант лікування (наприклад, при наявності важких супутніх захворювань або обмеженої прогнозованої тривалості життя пацієнта).
- (б) Маркери ураження міокарда (наприклад, збільшення рівня серцевого тропоніна I або T в плазмі) або серцева недостатність внаслідок дисфункції (правого) шлуночка (підвищення концентрації натрійуретического пептиду в плазмі). Якщо в час первинної діагностики (про питання болю в грудях) вже проводились лабораторні аналізи на визначення рівня серцевих біомаркерів і їх результати виявились позитивними, слід розглянути можливість проведення ехокардіо-

грамми з метою оцінки функції ПЖ або виконати (повторне) визначення розміру ПЖ з допомогою КТ.

- (с) Пацієнти з класом I–II за PESI або нульовим баллом за sPESI і збільшеним рівнем серцевих біомаркерів, або ознаками дисфункції ПЖ за даними візуалізаційних досліджень також належать до категорії хворих з середньонизькою ступенню ризику. Це може бути корисним в ситуаціях, коли дані візуалізаційних досліджень або результати тестів на біомаркери стають відомими раніше, ніж проводиться розрахунок індексу клінічної тяжкості. Такі пацієнти, ймовірно, не підходять для лікування в амбулаторних умовах.
- (д) Тромболітизм (разу) при появленні клінічних ознак гемодинамічної декомпенсації; як альтернатива системного тромболітизму може розглядатися хірургічна емболектомія із легочної артерії або лікування з допомогою чрескожного катетера, особливо при наявності високого ризику розвитку кровотечень.
- (е) У пацієнтів з підтвердженою ТЭЛА і позитивними результатами тесту на тропоніни, навіть при відсутності ознак дисфункції ПЖ на ехокардіографії або КТ, слід розглянути можливість проведення моніторингу стану.
- (ф) Упрощена версія PESI не була валідована в проспективних дослідженнях по амбулаторному лікуванню; в двох неконтрольованих (нерандомізованих) дослідженнях.

## 6.0. ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯЦІОННОЇ ТЕРАПІЇ

Метою антикоагуляційної терапії у пацієнтів з ТЭЛА є запобігання рецидивів ВТЭ. В більшості випадків застосовуються АВК, тоді як при лікуванні пацієнтів з ВТЭ і онкологічними захворюваннями перевагу надається НМГ [101, 102]. Було проведено оцінку застосування трьох нових пероральних антикоагулянтів в складі тривалої терапії ВТЭ.

В більшості досліджень, які були зосереджені на питанні тривалої антикоагуляційної терапії по ВТЭ, брали участь пацієнти з ТГА, супроводжуваними ТЭЛА або ні, і тільки одне дослідження спеціально присвячувалося пацієнтам з ТЭЛА [103]. Частота рецидивів ВТЭ не залежить від клінічних проявів першого події (т. є. однакова після ТЭЛА і після ТГВ); однак у пацієнтів, стра-

даючих ТЭЛА, чаще встречаются рецидивы ВТЭ в виде симптомной ТЭЛА, тогда как у пациентов, страдающих ТГВ, рецидивы имеют тенденцию проявляться как ТГВ [104].

В клинических исследованиях проводилась оценка эффективности различных сроков антикоагуляционной терапии ВТЭ. Основные результаты этих исследований заключались в следующем: (I) пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянты в течение не менее 3 мес; (II) после прекращения антикоагуляционной терапии ожидается, что риск рецидивов, если антикоагулянты были отменены через 6 или 12 мес, является таким же, как и при отмене антикоагулянтов через 3 мес после начала терапии и (III) лечение в течение неограниченного времени снижает риск рецидивов ВТЭ почти на 90 %, но это преимущество частично компенсируется ростом на 1 % годового риска возникновения массивных кровотечений [105–108]. В целом, АВК проявляют высокую эффективность в предупреждении рецидивов ВТЭ во время лечения, но не избавляют от риска развития рецидивов в дальнейшем, после прекращения лечения [106, 107]. Соответственно, терапию антикоагулянтами прекращают, когда риск возникновения кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов, и неудобства, которые испытывают лица, продолжающие получать упомянутое лечение, превышает риск рецидивов ВТЭ.

Основным фактором риска развития рецидивов ВТЭ являются онкологические заболевания в активной стадии, на фоне которых частота рецидивов составляет около 20 % в течение первых 12 мес после индексного происшествия [109, 110]. Поэтому неограниченная во времени антикоагуляционная терапия подходит для применения у онкобольных после первичного эпизода ТЭЛА. В рандомизированном исследовании с участием пациентов с ТГВ и раком применение НМГ дальтепарина в дозе 200 МЕ/кг 1 раз в сутки в течение 4–6 нед с последующим переходом на дозу, которая составляла 75 % от первоначальной, принимаемой 1 раз в день в течение периода до 6 мес, оказалось более эффективным в предупреждении рецидивов ВТЭ, чем использование варфарина. Соответственно, у пациентов с ВТЭ и онкологическими заболеваниями рекомендуется проводить терапию НМГ в течение не менее 3–6 мес. Вопрос о том, применение какой терапии является оптимальным после первых 6 мес, до конца не выяснен, однако рекомендуется продолжать лечение НМГ или АВК, пока заболевание будет считаться активным.

За исключением пациентов с раком, риск рецидивов ВТЭ после прекращения лечения зависит от особенностей индексного эпизода. В исследовании по изучению отдаленных результатов у пациентов после первого эпизода острой ТЭЛА установлено, что частота рецидивов после прекращения терапии составляет около 2,5 % в год в случае ТЭЛА, ассоциированной с факторами риска, которые имели обратный характер, и 4,5 % в год при неспровоцированной ТЭЛА [103]. Подобные результаты были получены в других проспективных исследованиях с участием пациентов с ТГВ [105]. Возможно увеличение частоты развития рецидивов до 10 % в течение первого года после отмены антикоагуляционной терапии. Как отмечается во введении, ВТЭ считается «спровоцированной» при наличии временных или обратимых факторов риска (таких как хирургическое вмешательство, травма, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов или применение гормонозаместительной терапии) в момент установления диагноза и «неспровоцированной» при отсутствии вышеуказанного. У пациентов со спровоцированной ТЭЛА следует отдавать предпочтение 3-месячной терапии с помощью АВК перед лечением в течение короткого срока. Обычно (как правило) не рекомендуется проводить лечение более 3 мес, если преходящие факторы риска не имели столь длительного временного воздействия [103].

Оценка риска развития рецидивов у пациентов с неспровоцированной ТЭЛА является более сложной задачей [112–114]. Наличие следующих факторов риска может помочь выявить пациентов, имеющих более высокий относительный риск развития рецидивов в течение длительного времени (1,5–2,0): (I) один или более эпизодов ВТЭ в анамнезе, (II) антифосфолипидный синдром, (III) наследственная тромбофилия и (IV) остаточные явления тромбоза в проксимальных венах. Сообщалось также о таком дополнительном факторе риска рецидивов после ТЭЛА, как сохранение дисфункции ПЖ на момент выписки из больницы, что подтверждается данными эхокардиографии [115]. С другой стороны, отрицательные результаты теста на D-димеры после прекращения терапии АВК очевидно выступают фактором предупреждения рецидивов ВТЭ (RR 0,4) [116].

Среди пациентов с генетической формой тромбофилии, больные с волчаночным антикоагулянтом, подтвержденным дефицитом протеина С или протеина S, и лица с гомозиготным фактором V Ляйдена (Leiden) или гомозиготным протромбином G20210A (PTG20210A) могут

рассматриваться в качестве кандидатов на проведение бессрочной антикоагуляционной терапии после первого неспровоцированного эпизода ВТЭ. В настоящее время показания относительно клинической пользы от увеличения продолжительности антикоагуляционной терапии у больных с гетерозиготным фактором V Ляйдена или РТG20210A отсутствуют.

Надлежащая оценка геморрагических рисков у пациентов, получающих антикоагулянты по поводу ВТЭ, не проводилась. Исходя из имеющихся данных, к факторам риска относят: (I) преклонный возраст (в частности, > 75 лет), (II) желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе (особенно, если они не связаны с обратимыми или излечиваемыми причинами), (III) инсульт в анамнезе, геморрагический или ишемический, (IV) хроническая почечная или печеночная недостаточность, (V) сопутствующая терапия антиагрегантными средствами (следует избегать по возможности), (VI) другие серьезные острые или хронические заболевания, (VII) неудовлетворительный антикоагуляционный контроль и (VIII) недостаточный мониторинг антикоагуляционной терапии.

С учетом соотношения между риском развития рецидивов ВТЭ и риском возникновения кровотечений, пациенты с неспровоцированной формой ТЭЛА должны получать лечение АВК в течение как минимум 3 мес. По окончании этого

периода следует рассмотреть вопрос о проведении бессрочной антикоагуляционной терапии у пациентов с первым неспровоцированным проксимальным ТГВ или ТЭЛА и низким риском развития кровотечений при условии, что это соответствует желанию пациента. Следует отметить, что «бессрочная терапия» не является синонимом «пожизненной»; имеется в виду, что продолжительность лечения не может быть определена в течение 3-месячного периода наблюдения после острого эпизода. У таких пациентов следует периодически оценивать возможность прекращения антикоагуляционной терапии, исходя из данных соотношения между рисками возникновения рецидивов и геморрагическими рисками. Пожизненная терапия рекомендована большинству пациентов с повторным (вторым) случаем неспровоцированного ТГВ или неспровоцированной ТЭЛА.

В двух последних исследованиях, включавших в общем 1224 пациента, последующая терапия аспирином (после отмены стандартных пероральных антикоагулянтов) ассоциировалась со снижением риска рецидивов после неспровоцированного ТГВ и/или ТЭЛА на 30–35 % [117–118]. Этот показатель составляет менее половины от показателя снижения риска при применении антикоагулянтов; в то же время частота развития кровотечений, ассоциированных с использованием аспирина, была низкой.

*Со списком литературы можно ознакомиться в редакции*

Подготовили  
**Е.О. Крахмалова, Д.Н. Калашник, Ю.Е. Харченко,  
Е.Н. Колесникова, И.В. Антонова**

ГУ «Национальный институт терапии  
имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков