



ГБОУ ВПО
«Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава России,
кафедра кардиологии

Тромбоэмболия легочной артерии: принципы диагностики, анти тромботическая терапия и профилактика

Л.Л. Берштейн

Адрес для переписки: Леонид Львович Берштейн, l_berstein@yahoo.com

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одним из самых распространенных и опасных острых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Состояния, сопровождающиеся повышенным риском ТЭЛА, включают целый ряд кардиологических и некардиологических заболеваний. Поскольку диагностика ТЭЛА часто затруднена, заболевание во многих случаях не распознается. В обзоре представлен современный взгляд на диагностику, лечение и профилактику ТЭЛА, а также основные принципы анти тромботической терапии.

Ключевые слова: *тромбоэмболия легочной артерии, антикоагулянтная терапия, профилактика*

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и сопровождается высокой летальностью пациентов. ТЭЛА нередко является непосредственной причиной смерти при целом ряде тяжелых кардиологических и некардиологических состояний (сердечная недостаточность, зло-

качественные опухоли), а может возникать и без видимых предвестников у практически здоровых молодых людей – например, в результате иммобилизации при лечении травмы. С учетом патогенеза этого заболевания в лечении пациентов с ТЭЛА ключевую роль играет анти тромботическая терапия. При ТЭЛА высокого риска важнейшую роль играет своевременное восстановление

проходимости легочного русла, для чего в первую очередь используется фармакологическая реперфузия – тромболитис, с последующим назначением антикоагулянтов. При немассивных ТЭЛА антикоагулянтная терапия является основой лечения. Соблюдение стандартов вторичной профилактики, которая также проводится антикоагулянтными препаратами, обеспечивает резкое снижение вероятности рецидива ТЭЛА.

Кроме того, становится все более очевидным значение первичной профилактики, поскольку риск развития ТЭЛА повышается при целом ряде распространенных терапевтических и хирургических заболеваний. В то же время необходимость оценки риска ТЭЛА и адекватного назначения антикоагулянтов для первичной профилактики – вопрос, пока недостаточно хорошо освещенный отечественными, да и зарубежными стандартами.



Тромбоэмболия легочной артерии представляет собой острую тромботическую окклюзию ствола легочной артерии, ее главных, долевых или сегментарных ветвей, возникающую главным образом вследствие эмболизации из венозной системы или правых камер сердца. ТЭЛА и тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) часто объединяют общим термином «венозная тромбоэмболическая болезнь» (ВТЭ), поскольку оба состояния имеют общий патогенез и часто сосуществуют.

ТЭЛА – одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: например, в США регистрируют 600 000 случаев ТЭЛА в год, а случаев острого коронарного синдрома, для сравнения, – около 1,5 млн, при этом инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST – около 300 000 [1, 2]. В развитых странах ТЭЛА занимает третье место среди причин сердечно-сосудистой смертности после инфаркта миокарда и инсульта. По данным регистра г. Мальмё (Швеция), ТЭЛА служит причиной

13% случаев смерти, причем прижизненно диагностируется лишь в 2% случаев. Диагноз ТЭЛА подтверждается у 10–35% пациентов, у которых он подозревался.

В 95% случаев источником ТЭЛА является система нижней полой вены (глубокие вены нижних конечностей и таза), в 1,5–2% – система верхней полой вены, в 3–15% – правое предсердие, правый желудочек или левое предсердие при наличии открытого овального окна, обычно при фибрилляции предсердий.

ТЭЛА (часто бессимптомную) обнаруживают при перфузионной сцинтиграфии легких у 50% пациентов с ТГВ нижних конечностей. В свою очередь ТГВ инструментально выявляют в 70% случаев ТЭЛА. В связи с этим, как упоминалось выше, для обозначения обоих состояний применяют единый термин ВТЭ [1].

Факторы риска ТЭЛА

Вероятность ТГВ повышается при наличии факторов классической триады Вирхова: повреждения

венозного эндотелия (чаще в результате воспаления – флебита), замедления венозного кровотока, гиперкоагуляции. Состояния, сопровождающиеся повышенным риском ТГВ и ТЭЛА, перечислены в табл. 1 [1, 3, 4]. Отметим, что наличие сочетания факторов риска повышает категорию риска пациента. Например, злокачественная опухоль и химиотерапия по отдельности являются факторами среднего риска, но их сочетание приводит к высокому риску ВТЭ. Наследственная предрасположенность к венозному тромбозу, в том числе ТЭЛА, может быть обусловлена целым рядом различных состояний и объединяется понятием тромбофилии. Среди основных причин тромбофилии выделяют следующие:

- мутация G1691A гена фактора V (Лейденская) – резистентность к активированному протеину С;
- мутация G20210A гена протромбина (фактора II);
- мутация с667T гена метилтетрагидрофолатредуктазы;
- дефицит протеина С;

Таблица 1. Основные факторы риска ТЭЛА/ТГВ

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Травма <ul style="list-style-type: none"> ■ перелом шейки бедра/нижней конечности ■ протезирование тазобедренного/коленного сустава ■ множественная и сочетанная травма ■ травма спинного мозга ✓ Общая хирургия <ul style="list-style-type: none"> ■ большая общая операция у пациентов старше 60 лет ■ большая общая операция у пациентов 40–60 лет, имеющих дополнительные факторы риска ВТЭ ✓ Терапия/неврология <ul style="list-style-type: none"> ■ сепсис (в том числе ИЭ) ■ тромбофилия ■ инсульт с параличом ■ острое заболевание легких + ИВЛ ✓ Прочее <ul style="list-style-type: none"> ■ ожоги > 20% площади тела 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Терапия/онкология <ul style="list-style-type: none"> ■ госпитализация по поводу ХСН III–IV степени ■ ДН без ИВЛ ■ центральный венозный катетер ■ злокачественная опухоль ■ химиотерапия ■ ВТЭ в анамнезе ✓ Гинекология/акушерство <ul style="list-style-type: none"> ■ большая гинекологическая операция у пациентки < 40 лет на фоне терапии эстрогенами ■ пероральные контрацептивы ■ беременность/послеродовый период ✓ Общая хирургия <ul style="list-style-type: none"> ■ большая общая операция у пациентов 40–60 лет без дополнительных факторов риска ВТЭ ■ малая операция у пациентов старше 60 лет ■ малая операция у пациентов 40–60 лет, имеющих дополнительные факторы риска ВТЭ ✓ Травма <ul style="list-style-type: none"> ■ артроскопия коленного сустава ■ разрыв связок / сухожилий голени 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Постельный режим более 3 дней ✓ Длительное сидение (самолет) ✓ Пожилой возраст ✓ Лапароскопическая операция ✓ Ожирение ✓ Беременность/предродовый период ✓ Варикозное расширение вен ✓ Малая операция (< 30 мин) у пациентов < 40 лет без дополнительных факторов риска ВТЭ

ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ДН – дыхательная недостаточность, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИЭ – инфекционный эндокардит, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.



Таблица 2. Обычный алгоритм диагностики при клиническом подозрении на ТЭЛА

Рутинные исследования	1. Физикальное исследование 2. ЭКГ 3. Рентгенография органов грудной клетки
Целенаправленная косвенная инструментальная и лабораторная диагностика	4. Эхокардиография 5. D-димер 6. УЗИ глубоких вен нижних конечностей
Специфическая инструментальная диагностика	7. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия 8. Ангиопульмонография 9. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием

ЭКГ – электрокардиография, УЗИ – ультразвуковое исследование.

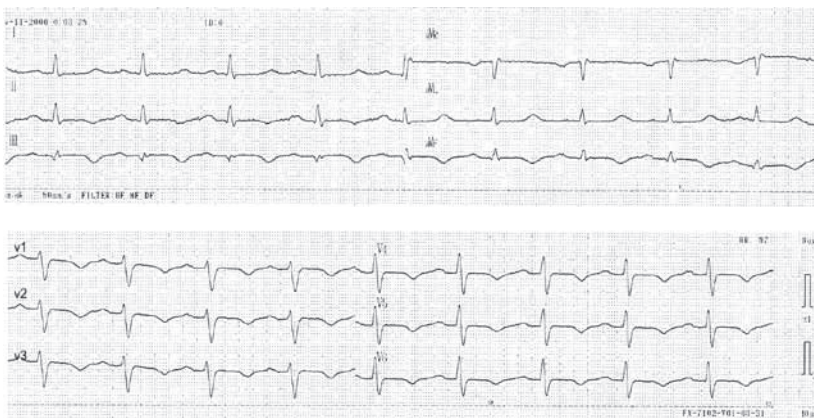


Рис. 1. Массивная ТЭЛА: инверсия Т, распространяющаяся до левых грудных отведений

Таблица 3. ЭКГ- и рентгенологические признаки ТЭЛА

ЭКГ	Рентгенография органов грудной клетки
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Инверсия «Т» в V1–V4 (массивная ТЭЛА) ✓ QR в V1 ✓ S1Q3T3 ✓ Полная/неполная блокада правой ножки пучка Гиса ✓ Смещение переходной зоны влево (глубокие зубцы S до V5–V6) ✓ Отклонение электрической оси сердца вправо 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Высокое и малоподвижное стояние купола диафрагмы со стороны пораженного легкого вследствие уменьшения легочного объема в результате появления ателектазов и воспалительных инфильтратов ✓ Ампутация на уровне главной или долевой ветви легочной артерии с обеднением/исчезновением легочного сосудистого рисунка (симптом Вестермарка) ✓ Дисковидные ателектазы ✓ Периферическая субплевральная треугольная тень (инфаркт легкого) ✓ Расширение тени верхней полой вены, выбухание второй дуги по левому контуру сердечной тени ✓ Плевральный выпот

- дефицит протеина S;
- дефицит антитромбина III;
- дисфибриногенемия;
- гипергомоцистеинемия;
- повышение уровня факторов VIII, IX, XI.

Приблизительно у 20% пациентов ТЭЛА развивается в отсутствие факторов риска.

Краткие сведения о диагностике

Обычная последовательность диагностических действий при подозрении на ТЭЛА представлена в табл. 2.

Из клинических признаков наиболее постоянно при ТЭЛА наблюдаются одышка, тахипноэ и тахикардия. При массивной ТЭЛА могут выявляться физикальные признаки острой перегрузки правого желудочка – растяжение яремных вен, шум трикуспидальной регургитации, правожелудочковый ритм гало-

па. Однако большинство жалоб и объективных симптомов недостаточно чувствительны и малоспецифичны [5].

Для оценки клинической вероятности ТЭЛА предложено несколько количественных систем, в том числе пересмотренный Женевский алгоритм и алгоритм P.S. Wells [1].

ЭКГ- и рентгенологические признаки ТЭЛА представлены в табл. 3 [1, 5] и на рис. 1. Они характеризуются низкой чувствительностью (< 50%).

Компрессионная эхография вен нижних конечностей позволяет оценить наиболее типичные места тромбообразования системы нижней полой вены. Исследование выполняется билатерально в двух основных точках – паховой области и подколенной ямке. Основной критерий ТГВ – неполная компрессия вены. Чувствительность и специфичность методики

в отношении ТГВ – более 90% [6]. D-димер является продуктом деградации перекрестно связанного фибрина. Уровень его повышается (> 500 мкг/л) при наличии свежего тромба. Повышение D-димера неспецифично: оно также наблюдается при инфаркте миокарда, опухолях, инфекциях, травмах, расслаивающей аневризме аорты. Оценка D-димера является исследованием первого ряда при подозрении на ТЭЛА у гемодинамически стабильного пациента [1, 3, 7, 8].

Эхокардиография играет ключевую роль в экспресс-диагностике ТЭЛА, в первую очередь у пациентов с нестабильной гемодинамикой (артериальная гипотония, шок). С помощью эхокардиографии проводят дифференциальную диагностику с рядом состояний, сопровождающихся схожей клинической картиной: острым инфарктом миокарда, острой кла-

панной недостаточностью (или тромбозом протеза клапана), тампонадой перикарда, расслаивающейся аневризмой аорты.

Косвенным признаком ТЭЛА, выявляемым при эхокардиографии, является перегрузка правых камер. При наличии гемодинамически значимой ТЭЛА выявляют ее косвенный признак – перегрузку правого желудочка давлением. При косвенной диагностике ТЭЛА во время эхокардиографии оценивают следующие признаки перегрузки правого желудочка объемом и давлением [1, 9]:

- дилатация полости правого желудочка;
- D-образная форма левого желудочка по короткой оси;
- парадоксальное движение межжелудочковой перегородки;
- высокоскоростная трикуспидальная регургитация;
- признак Макконелла: гипокинезия свободной стенки при нормальной сократимости вершины правого желудочка.

При острой ТЭЛА часто не нарушается спадение нижней полой вены на вдохе, так как давление в правом предсердии может быть нормальным. Этот признак более типичен для хронической рецидивирующей ТЭЛА и может наблюдаться при ряде других заболеваний (перикардит, трикуспидальный стеноз и пр.).

Помимо косвенных признаков острой перегрузки правого желудочка, эхокардиография позволяет непосредственно выявить тромбы в правых камерах, стволе и главных ветвях легочной артерии, особенно часто у гемодинамически нестабильных пациентов, и прямо подтвердить диагноз (рис. 2, 3). Выявление тромбоемболов в правых камерах или легочной артерии («в ходу») является индикатором массивной ТЭЛА; смертность среди этих пациентов составляет 30% в течение 24 ч. Данная эхокардиографическая находка служит основанием для лечения по алгоритму ТЭЛА с высоким риском (см. ниже). Следует отметить, что наличие у таких пациентов открытого овального окна (рис. 3) служит

противопоказанием к тромболитису из-за риска парадоксальной эмболии.

Используются три основные методики специализированной инструментальной диагностики ТЭЛА: вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, рентгеноконтрастная пульмонография, компьютерная ангиография системы легочной артерии (предпочтительно мультиспиральная) [10–12]. Все методики обладают высокой чувствительностью, наибольшая – около 98% – у мультиспиральной компьютерной ангиографии (МСКТ) с контрастированием, которая считается методикой выбора (рис. 4). Специфичность пульмонографии и вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких при низкой клинической вероятности ТЭЛА относительно невысока (вероятны ложноположительные результаты). Методики оптимальны для диагностики ТЭЛА у стабилизированного пациента, однако общими их недостатками являются техническая сложность, большое время исследования и интерпретации результатов, необходимость транспортировки пациента из палаты интенсивной терапии. По этим причинам у наиболее тяжелых гемодинамически нестабильных пациентов с ТЭЛА их применение ограничено.

Оценка тяжести ТЭЛА и выбор тактики лечения

Согласно классификации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) (2008), выделяют ТЭЛА с низким, промежуточным и высоким риском. В клинической практике часто применяют классификацию, связанную с калибром пораженных артерий легочного русла: ТЭЛА мелких ветвей (< 30% легочного русла), субмассивная (30–50% легочного русла) и массивная (> 50% легочного русла) ТЭЛА, что, как правило, совпадает с соответствующими уровнями риска. Для оценки уровня риска ТЭЛА используют клинические маркеры, маркеры дисфункции правого желудочка

и маркеры повреждения миокарда [1, 13, 14] (табл. 4).

Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) повышается при ТЭЛА в связи с растяжением правого желудочка.

Степень этого повышения пропорциональна тяжести со-

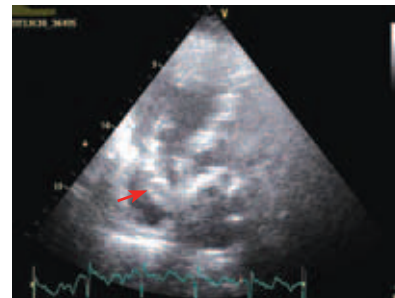


Рис. 2. Эхокардиограмма, 4-камерная верхушечная позиция. Крупный тромб «в ходу» (стрелка) в правом предсердии, примыкающий к межпредсердной перегородке и пролабирующий через трикуспидальный клапан в правый желудочек

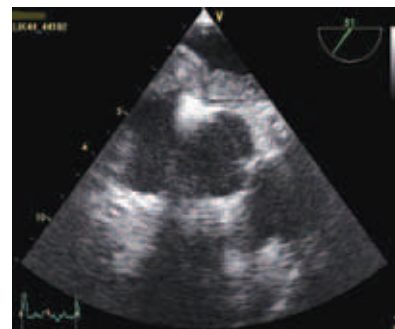


Рис. 3. Та же пациентка, что и на рис. 2. Чреспищеводная эхокардиография, среднепищеводная позиция с углом 50° и ротацией против часовой стрелки. Тромб в правом предсердии, пролабирующий в левое предсердие через открытое овальное окно



Рис. 4. Мультидетекторная компьютерная ангиография: крупный тромб в главных ветвях легочной артерии [11]



Таблица 4. Основные маркеры, используемые для стратификации риска при ТЭЛА

Клинические маркеры	Шок, гипотензия*
Маркеры дисфункции правого желудочка	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Дилатация, гипокинезия, перегрузка правого желудочка давлением при ЭхоКГ ✓ Дилатация правого желудочка при МСКТ ✓ Повышение BNP / NT-proBNP ✓ Повышение давления в правом желудочке при катетеризации
Маркеры повреждения миокарда	Повышение уровня тропонина Т / тропонина I

* Систолическое артериальное давление (АД) < 90 мм рт. ст. или падение АД > 40 мм рт. ст. в отсутствие других причин.

МСКТ – мультидетекторная спиральная компьютерная томография; BNP (brain natriuretic peptide) / NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид / N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 5. Гемодинамическая и респираторная поддержка при ТЭЛА высокого риска

Средство	Дозировка	Примечание
Жидкости (физраствор)	Не > 500–1000 мл	Наиболее эффективно в отсутствие дилатации правого желудочка и перегрузки правого желудочка давлением; незначительная гипотензия
Добутамин или Дофамин	2–20 мкг/кг/мин От 1–2 до 20 мкг/кг/мин	Умеренная гипотензия
Норадреналин или Адреналин	От 0,5–1 мкг/мин до 12 (30) мкг/мин 1–200 мкг/мин	Наиболее тяжелая гипотензия, шок
Ингаляция O ₂		Гипоксемия (снижение SaO ₂)
Искусственная вентиляция легких		Может усугублять гемодинамические нарушения

SaO₂ – сатурация кислородом капиллярной крови.

Таблица 6. Противопоказания к тромболитису

Абсолютные*	Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе
	Злокачественная опухоль головного мозга
	Ишемический инсульт в последние 3 месяца (кроме последних 3 ч)
	Подозрение на расслаивающую аневризму аорты
	Активное кровотечение (исключая менструальное) или геморрагическое заболевание
	Закрытая черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев
Относительные	Выявление внутрисердечного тромба при наличии открытого овального окна
	Анамнез тяжелой неконтролируемой артериальной гипертонии
	АД при поступлении > 180/110 мм рт. ст.
	Ишемический инсульт более 3 месяцев назад
	Травматическая или длительная (> 10 мин) реанимация
	Операция в последние 3 недели
	Внутреннее кровотечение в последний месяц
	Пункция неприжимаемого сосуда
	Для стрептокиназы – использовалась ранее (более 5 дней назад)
	Острая язва желудка / двенадцатиперстной кишки
Текущее использование ОАК (риск прямо пропорционален величине МНО)	

* У пациента наиболее высокого риска могут стать относительными.

ОАК – оральные антикоагулянты, МНО – международное нормализованное отношение.

стояния, но повышение этого маркера неспецифично (наблюдается при гипертрофии левого желудочка, тахикардиях, ишемии миокарда, сепсисе и пр.). Отсутствие значимого повышения (то есть BNP < 50 нг/мл, NT-proBNP < 400 нг/мл) говорит о хорошем прогнозе ТЭЛА.

Повышение уровня сердечных тропонинов при ТЭЛА обычно небольшое. Примерно у половины пациентов с ТЭЛА уровень тропонина Т не превышает 0,5 нг/мл, и лишь у 4% он выше 2,5 нг/мл. Высвобождение тропонинов связывают с обратимым повреждением (растяжением) миокарда правого желудочка – при этом в кровоток попадает тропонин цитозольного пула, которого в кардиомиоцитах немного – от 3 до 7% от общего количества. Длительность повышения тропонинов при ТЭЛА обычно около 3 дней [15].

Риск ТЭЛА считается высоким (массивная ТЭЛА) у всех пациентов, имеющих признаки гемодинамической нестабильности (шок, гипотензия). Оценка маркеров повреждения и дисфункции правого желудочка у них необязательна, хотя, как правило, эти маркеры также имеются. При стабильном артериальном давлении (АД) оценивают маркеры дисфункции/повреждения правого желудочка. Наличие какого-либо из этих маркеров указывает на наличие у пациента промежуточного риска, если их нет, риск низкий.

Лечение ТЭЛА

Центральное место в патогенезе ТЭЛА занимает тромботическая окклюзия в системе легочной артерии, приводящая к увеличению «мертвого пространства» (неперфузируемой легочной ткани) и повышению общего легочного сосудистого сопротивления. В связи с этим антитромботические препараты являются основой патогенетической терапии ТЭЛА.

Основой лечения пациента с высоким риском является тромболитическая или эмболектомия в сочетании с антикоагулянтной

терапией. Пациентам без высокого риска реперфузию не проводят, важнейшим элементом терапии являются антикоагулянты.

Лечение ТЭЛА высокого риска

Пациенту, поступающему в состоянии гипотензии/шока, обеспечивается адекватная инотропная и респираторная поддержка (табл. 5) [1, 9].

При подозрении на ТЭЛА, еще до получения окончательного подтверждения диагноза, пациенту назначают антикоагулянтную терапию. Препарат выбора при массивной ТЭЛА – нефракционированный гепарин (НФГ). Вводится болюс 80 ЕД/кг (или 10 000 ЕД), а затем проводится инфузия 18 ЕД/кг/ч (800–1250 ЕД/ч) до целевого значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) 1,5–2,3 от верхней границы нормы (46–70 с) с коррекцией инфузии по соответствующим таблицам [1]. Варфарин назначают с первых суток лечения. Длительность терапии НФГ – не менее 5 сут, его отменяют, когда целевое международное нормализованное отношение (МНО) сохраняется в течение 2 дней на уровне > 2,0 [4].

Одновременно в отсутствие противопоказаний (табл. 6) начинают процедуру тромболизиса, которая приводит к клиническому и/или эхокардиографическому улучшению у 92% пациентов.

Существуют разные режимы введения фибринолитиков (табл. 7): более быстрое введение эффективнее, но сопровождается повышением риска кровотечения (средний риск кровотечения составляет 12%) [1]. Введение тромболитика через катетер в легочную артерию не имеет преимуществ перед внутривенным введением. Согласно современным Рекомендациям по антитромботической терапии ВТЭ [4], введение тромболитика должно быть завершено в течение 2 ч. Соответственно, при использовании стрептокиназы или урокиназы следует прибегнуть к ускоренным схемам.

Временное «окно» для проведения тромболизиса при ТЭЛА

Таблица 7. Режимы тромболитической терапии

Стрептокиназа	✓ 250 000 МЕ болюс за 30 мин, затем 100 000 МЕ/ч в течение 12 ч ✓ Ускоренный режим: 1,5 млн МЕ за 2 ч
Урокиназа	✓ 4400 МЕ/кг болюс за 10 мин, затем 4400 МЕ/ч в течение 12 ч ✓ Ускоренный режим: 3 млн МЕ за 2 ч
Алтеплаза	✓ 100 мг в течение 2 ч ✓ Ускоренный режим: 0,6 мг/кг за 15 мин (не более 50 мг)

значительно больше, чем при инфаркте миокарда: оптимальные сроки – до 48 ч, а целесообразность тромболизиса сохраняется до 5 суток от развития заболевания. Результаты применения указанных в табл. 7 препаратов при ТЭЛА сопоставимы.

При ТЭЛА высокого риска и абсолютных противопоказаниях к тромболизису, при неудаче тромболизиса (гипотензия без эффекта от терапии > 1 ч), шоке и риске смерти до наступления эффекта тромболитической терапии рекомендуют чрескожную катетерную или хирургическую эмболэктомию [1, 9]. Катетерное вмешательство эффективно только при поражении наиболее крупных сосудов системы легочной артерии – ствола, главных или долевых ветвей. Оно является методом выбора при неудаче или неэффективности тромболизиса.

Лечение ТЭЛА невысокого риска [1, 4]

Основой терапии является антикоагуляция. Точки приложения антикоагулянтов, используемых в современной терапии ТЭЛА, приводятся на рис. 5. Антагонисты витамина К (варфарин), не указанные на схеме, влияют на синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), то есть действуют «выше» всех остальных препаратов в каскаде коагуляции.

Препараты выбора – низкомолекулярные гепарины (НМГ) или фондапаринукс. Согласно рекомендациям ESC, эноксапарин вводится в дозировке 1 мг/кг дважды в сутки, фондапаринукс – 7,5 мг (при весе 50–100 кг) или 10 мг (при весе > 100 кг) один раз в сутки.

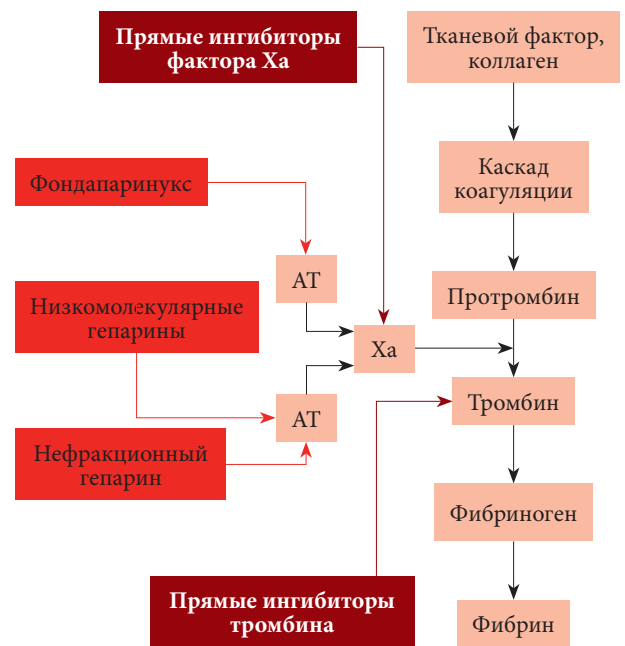
НФГ используется при тяжелой хронической почечной недо-

статочности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или высоком риске кровотечения, целевое АЧТВ – 1,5–2,3 верхней границы нормы; длительность терапии не менее 5 дней.

Варфарин назначается одновременно с парентеральным антикоагулянтом, с первых суток. Отмена парентерального антикоагулянта при сохранении варфарина возможна после достижения целевого МНО в течение двух дней подряд.

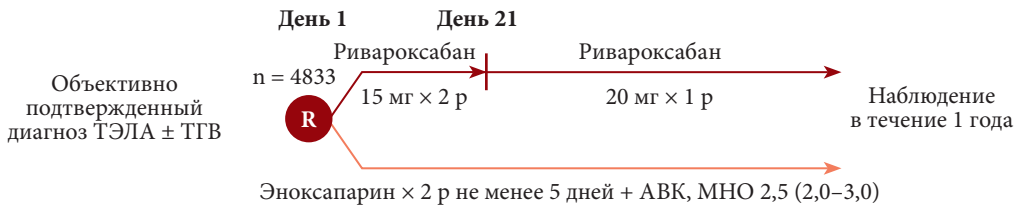
Перспектива лечения ТЭЛА

Опубликованные данные позволяют считать новые оральные антикоагулянты перспективными в отношении антикоагулянтной терапии ВТЭ во время первичной госпитализации, особенно у па-



АТ – антитромбин III.

Рис. 5. Точки приложения антикоагулянтов, используемых в лечении ТЭЛА



АВК – антагонист витамина К, МНО – международное нормализованное отношение.

Рис. 6. Схема исследования EINSTEIN-PE

Таблица 8. Показания к имплантации кава-фильтра пациентам, нуждающимся во вторичной профилактике ТЭЛА

Абсолютные противопоказания к ОАК	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Геморрагический диатез ✓ Активное кровотечение ✓ Необходимость проведения хирургической операции ✓ Послеоперационный период, особенно после нейрохирургической операции ✓ Беременность ✓ Травма, особенно головы / спинного мозга
На фоне ОАК	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Повторное возникновение ТЭЛА на фоне адекватного режима антикоагулянтной терапии ✓ Распространенный проксимальный тромбоз системы нижней полой вены или флотирующие тромбы ✓ Невозможность достижения целевого уровня антикоагуляции
Операция на тазовых органах в условиях ТГВ	

ОАК – оральные антикоагулянты.



ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ОАК – оральные антикоагулянты.

Рис. 7. Длительность вторичной профилактики ТЭЛА

циентов с ТЭЛА низкого и среднего риска. Из зарегистрированных в Российской Федерации препаратов оценку эффективности в сравнении со стандартной терапией при назначении в остром периоде заболевания прошел ривароксабан, в то время как дабигатран изучался лишь в рамках долгосрочной вторичной профилактики, после курса

парентеральных НМГ [16, 17]. В России Ксарелто® (ривароксабан) был одобрен для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА в августе 2013 г. В исследовании EINSTEIN-PE [18] было включено 4833 пациентов с симптомной, подтвержденной инструментально ТЭЛА в сочетании

с ТГВ или без него. Критериями исключения были: ТЭЛА высокого риска (показан фибринолиз), тромбэктомия, имплантация кава-фильтра, клиренс креатинина < 30 мл/мин.

Схема исследования представлена на рис. 6. В исследовании сравнивались стандартная терапия (эноксапарин с последующим переходом на варфарин) и ривароксабан, который назначался с 1-го дня заболевания в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, а затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Продолжительность антикоагулянтной терапии определялась по обычным критериям и составляла 3, 6 или 12 месяцев. Главной конечной точкой эффективности был 1-й рецидив ВТЭ, главной конечной точкой безопасности – 1-е тяжелое или иное клинически значимое кровотечение.

Исследование показало, что эффективность ривароксабана и стандартной терапии в отношении защиты от рецидивов ТЭЛА была сравнима. Общее число кровотечений достоверно не различалось, но массивных кровотечений при применении ривароксабана было в 2 раза меньше, чем при использовании стандартной терапии. В этой связи представляется перспективным включение ривароксабана в стандарты терапии ТЭЛА, не относящейся к категории высокого риска, в остром периоде.

В случае невозможности назначения оральные антикоагулянты или его недостаточной эффективности с целью вторичной профилактики ТЭЛА применяется имплантация кава-фильтра [1, 4, 19, 20] (табл. 8). В отсутствие противопоказаний целесообразно сочетание имплантации кава-фильтра с антикоагулянтной терапией.

Профилактика ТЭЛА

Вторичная профилактика

Известно, что без проведения профилактики рецидив в течение 3 месяцев наблюдается у 20–47% пациентов с ТГВ. Эффективность адекватной профилактики чрезвычайно высока – число ре-

цидивов снижается до 1%. Стандартом вторичной профилактики является терапия варфарином, однако у онкологических больных препаратами выбора в первые 3–6 месяцев являются НМГ, затем возможен переход на оральные антагонисты витамина К (АВК) [1, 3, 4].

Алгоритм выбора длительности профилактического назначения антикоагулянта, предлагаемый ESC, приводится на рис. 7.

При решении вопроса о длительности профилактики необходимо оценить риск кровотечения. Для этой цели Американская коллегия врачей-специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (American College of Chest Physicians – ACCP) рекомендует расчет уровня риска в зависимости от количества факторов риска, к которым относятся возраст старше 65 лет, наличие кровотечения или инсульта в анамнезе, наличие таких заболеваний, как злокачественная опухоль, хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, тромбоцитопения, сахарный диабет, анемия, а также сопутствующее лечение антитромбоцитарными препаратами, лабильное МНО, коморбидность и снижение подвижности, недавняя хирургическая операция, частые падения, алкоголизм [4]. Риск кровотечения считается высоким, если набирается 2 или более факторов риска. С нашей точки зрения, с этой целью можно использовать и более простую шкалу риска кровотечений HAS-BLED, рекомендуемую для пациентов с ФП, поскольку оцениваемые в этих шкалах параметры в основном совпадают [17].

К настоящему моменту завершены или продолжаются исследования «новых» оральных антикоагулянтов для вторичной профилактики ВТЭ [18, 19]. В группе исследований RECOVER сравнивалось долгосрочное лечение дабигатраном со стандартной терапией (варфарин) в качестве вторичной профилактики ВТЭ после применения НМГ в остром

периоде. Дабигатран продемонстрировал равноценную эффективность и безопасность в период долгосрочной профилактики.

Использование ривароксабана для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов тромботических событий изучалось в программе EINSTEIN (включающей упомянутое выше исследование EINSTEIN-PE, EINSTEIN DVT и EINSTEIN Extension). Особенностью исследовательской программы было назначение ривароксабана сразу в остром периоде ВТЭ, без предшествующего назначения парентеральных антикоагулянтов. Использование ривароксабана было так же эффективно, как стандартная последовательная терапия НМГ и АВК. Кроме того, ривароксабан про-

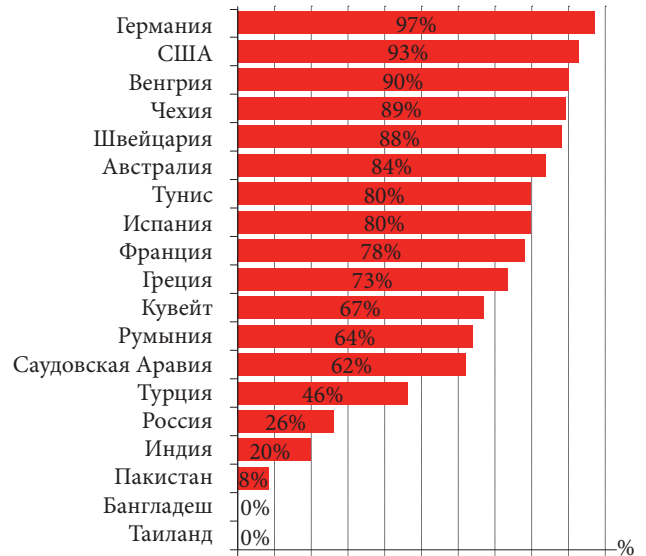
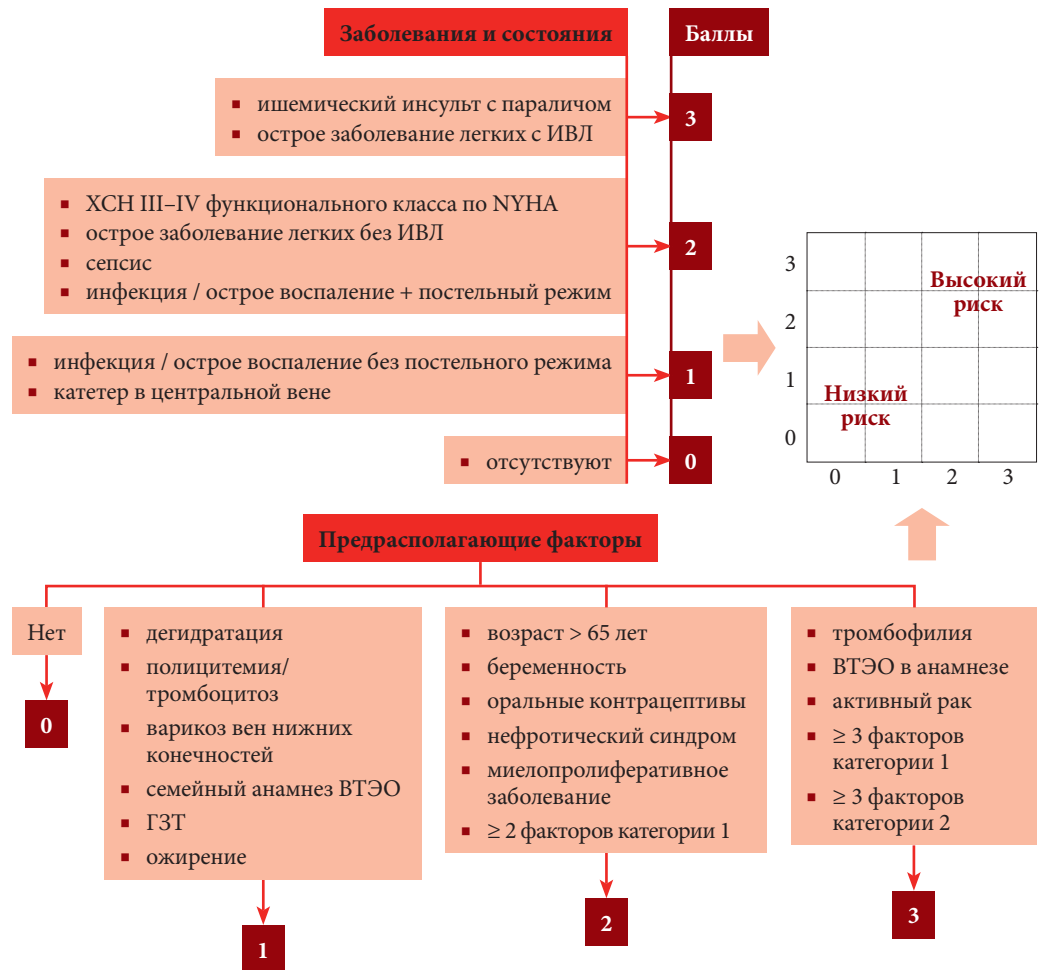


Рис. 8. Проведение адекватной первичной профилактики ВТЭ в стационаре в некоторых странах мира [22]



ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ВТЭО – венозные тромботические осложнения, ГЗТ – гормональная заместительная терапия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рис. 9. Оценка риска ВТЭ у нехирургических больных



Таблица 9. Дозировки антикоагулянтов, используемые в первичной профилактике ВТЭ

Препарат	Рекомендуемая доза
Нефракционированный гепарин	У нехирургических больных: подкожно 5000 МЕ 3 раза в сутки. В общей хирургии у больных с умеренным риском: подкожно 2500 МЕ за 2–4 ч до операции, затем 2500 МЕ через 6–8 ч после операции, далее по 5000 МЕ 2–3 раза в сутки. В общей хирургии у больных с высоким риском: подкожно 5000 МЕ за 2–4 ч до операции, затем 5000 МЕ через 6–8 ч после операции, далее по 5000 МЕ 3 раза в сутки
Эноксапарин	У нехирургических больных: подкожно 40 мг 1 раз в сутки. В общей хирургии у больных с умеренным риском: подкожно 20 мг за 2 ч до операции, или 40 мг за 12 ч до операции, или 20–40 мг через 12–24 ч после операции, далее 20–40 мг 1 раз в сутки. В общей хирургии у больных с высоким риском, в ортопедической хирургии: подкожно 40 мг за 12 ч до операции или через 12–24 ч после операции, затем 40 мг 1 раз в сутки
Далтепарин	У нехирургических больных: подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки. В общей хирургии у больных с умеренным риском: подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ 1 раз в сутки. В общей хирургии у больных с высоким риском: 1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер. 2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро. В ортопедической хирургии: 1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер. 2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро. 3. Подкожно 2500 МЕ через 4–8 ч после операции, затем со следующего дня 5000 МЕ 1 раз в сутки
Надропарин	У нехирургических больных с высоким риском: подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг; 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела больше 70 кг. В общей хирургии: подкожно 2850 МЕ (0,3 мл) за 2–4 ч до операции, затем 0,3 мл 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 нехирургических больных: подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки. 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

Таблица 10. Первичная профилактика ВТЭ

Уровень риска	Терапия	Длительность
Низкий	КТ / ПЭК	До активизации
Умеренный	Эноксапарин / фондапаринукс / дабигатран / ривароксабан + КТ / ПЭК	До выписки
Высокий	Эноксапарин / фондапаринукс / дабигатран / ривароксабан + КТ / ПЭК	4 недели

КТ – компрессионный трикотаж, ПЭК – перемежающаяся эластическая компрессия.

демонстрировал меньшее число массивных кровотечений при лечении ТЭЛА, большую «чистую» клиническую выгоду» в случае лечения ТГВ.

В режиме продленной терапии ривароксабан по сравнению с плацебо в исследовании EINSTEIN Extension показал свое превосходство у пациентов (снижение относительного риска рецидива ВТЭ на 82%, $p < 0,001$), у которых врачом было принято решение о продолжении профилактики после 6 или 12 месяцев терапии. При этом общее число кровотечений было низким.

На основании результатов проведенных исследований «новые» оральные антикоагулянты были внесены в американские Рекомендации по вторичной профилактике ТЭЛА наравне со стандартной терапией [4].

Таким образом, представляется перспективным использование ривароксабана в течение более длительного периода, чем принято по существующим критериям, – оно может принести дополнительную защиту от рецидива ТЭЛА без повышения риска кровотечения. При этом рекомендуется ежегодно проводить повторную оценку целесообразности продолжения антикоагулянтной терапии.

Первичная профилактика

Отсутствие первичной профилактики ВТЭ, в первую очередь у пациентов с высоким и средним риском (табл. 1), сопровождается неприемлемо высоким процентом тромбоэмболических осложнений. Тем не менее частота проведения адекватной профилактики ВТЭ в Российской Федерации низкая [21] (рис. 8).

Следует отметить, что в структуре смертности от ТЭЛА среди стационарных больных 75% составляют больные нехирургического профиля. Большую долю терапевтических больных с ТЭЛА составляют пациенты с хронической сердечной недостаточностью III–IV классов по NYHA (New York Heart Association, классификация Нью-Йоркской ассоциации кар-



диологов), причем риск ТЭЛА закономерно увеличивается со снижением фракции выброса левого желудочка [22, 23].

Проведение антикоагулянтной терапии в профилактическом режиме у пациентов, имеющих факторы риска, снижает вероятность ВТЭ, в том числе ТЭЛА, приблизительно вдвое. В связи с этим Российская ассоциация флебологов рекомендует проводить всем госпитализированным пациентам оценку риска ВТЭ и назначать соответствующую профилактику [3].

Для оценки риска нехирургических больных российскими специалистами рекомендуется шкала, представленная на рис. 9. Подчеркнем, что индивидуализированная количественная оценка риска представляет собой достаточно сложную процедуру, в то время как принципом эффективной профилактики является простота принятия решения. Именно поэтому большинство экспертов сходятся во мнении, что наиболее правильный подход к оценке риска ВТЭ – учет основного фактора риска, который послужил основанием для госпитализации (табл. 1) [24]. В то же время наличие дополнительных параметров риска, очевидно, повышает вероятность ТЭЛА и должно учитываться при выборе режима профилактики.

Выбор антикоагулянта для первичной профилактики на се-

годняшний день таков: НМГ, фондапаринукс, ривароксабан, дабигатран.

Среди НМГ эталонной терапией считается эноксапарин, который в ряде исследований продемонстрировал очевидное превосходство перед НФГ [25, 26].

Новые пероральные антикоагулянты были изучены и зарегистрированы в качестве первичной профилактики пока только после ортопедических операций.

При сравнении ривароксабана с эноксапарином в группе исследований RECORD у пациентов, подвергшихся эндопротезированию коленного или тазобедренного сустава, было продемонстрировано превосходство ривароксабана в достижении первичной конечной точки – снижение частоты общей ВТЭ при сходном количестве кровотечений.

Дабигатран в исследованиях по первичной профилактике был либо сходен по эффективности с эноксапарином (при «европейском» режиме 40 мг 1 р/день), либо был менее эффективен (в «американском» режиме 30 мг 2 р/день) в исследовании RE-MOBILIZE.

Последние рекомендации ACCP 9 (2012) включили ривароксабан, наряду с НМГ, в перечень препаратов, используемых для послеоперационной тромбопрофилактики после эндопротезирования крупных суставов [4].

Дозировки антикоагулянтов, рекомендуемые Российской ассоциацией флебологов в первичной профилактике ВТЭ, приводятся в табл. 9 [3].

В дополнение к медикаментозной профилактике рекомендуется использование компрессионного трикотажа, а также перемежающейся эластической компрессии (ПЭК) 40–50 мм рт. ст. [3, 4, 27].

Характер и длительность первичной профилактики обобщены в табл. 10. Рекомендации по профилактике ВТЭ в ортопедии [27] указывают на предпочтительность введения последней дозы антикоагулянта не позднее 12 ч до операции, а при использовании схемы с послеоперационным введением первой дозы предпочтительный режим – не ранее 12 ч после операции.

У пациентов, которым выполняются операции низкого риска (в частности, артроскопические операции на коленных суставах в ортопедии), и не имеющих сопутствующих факторов риска ВТЭ, использование антикоагулянтов не рекомендуется, так как сопровождается риском кровотечения, который превосходит пользу от профилактики [27]. У остальных пациентов необходимо проводить индивидуальную оценку для определения соотношения «риск/польза» от назначения антикоагулянтов и также определять продолжительность такой профилактики. ☺

Литература

1. *Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. № 18. P. 2276–2315.
2. *Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. № 7. P. e1–e157.
3. *Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др.* Ассоциация флебологов России. Всероссийское общество хирургов. Национальное общество по атеротромбозу. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. М.: Планида, 2012. 63 с.
4. *Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141. № 2. Suppl. P. e419S–e494S.
5. *Бунин Ю.А.* Диагностика и лечение тромбозов легочной артерии: современное состояние проблемы // *Трудный пациент.* 2005. № 4.



6. Scarvelis D., Wells P.S. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis // CMAJ. 2006. Vol. 175. № 9. P. 1087–1092.
7. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review // J. Thromb. Haemost. 2007. Vol. 5. № 2. P. 296–304.
8. Stein P.D., Hull R.D., Patel K.C. et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 140. № 8. P. 589–602.
9. Wood K.E. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism // Chest. 2002. Vol. 121. № 3. P. 877–905.
10. Sostman H.D., Coleman R.E., DeLong D.M. et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism // Radiology. 1994. Vol. 193. № 1. P. 103–107.
11. Qin N.S., Jiang X.X., Qiu J.X. et al. CT angiography of pulmonary embolism using a 64 slice multi-detector scanner // Chin. Med. J. (Engl.). 2009. Vol. 122. № 20. P. 2509–2515.
12. Терновой С.К., Морозов С.П., Сеницын В.Е. Методики мультиспиральной компьютерной томографии. Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
13. Sanchez O., Trinquart L., Colombet I. et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 12. P. 1569–1577.
14. Mikulewicz M., Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism // Cardiol. J. 2008. Vol. 15. № 1. P. 17–20.
15. Korff S., Katus H.A., Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins // Heart. 2006. Vol. 92. № 7. P. 987–993.
16. Montoya R.C., Gajra A. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism // Adv. Hematol. 2012. Vol. 2012. Article ID 856341.
17. Рабочая группа Европейского общества кардиологов. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. № 1–2. Прилож. С. 3–66.
18. Steffel J., Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. № 16. P. 1968–1976, 1976a.
19. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 14. P. 1287–1297.
20. Chung J., Owen R.J. Using inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism // Can. Fam. Physician. 2008. Vol. 54. № 1. P. 49–55.
21. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9610. P. 387–394.
22. Sandler D.A., Martin J.F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? // J. R. Soc. Med. 1989. Vol. 82. № 4. P. 203–205.
23. Spyropoulos A.C. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients // Chest. 2005. Vol. 128. № 2. P. 958–969.
24. Selby R., Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2009. P. 286–292.
25. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // Circulation. 2004. Vol. 110. № 7. P. 874–879.
26. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial // BMJ. 2006. Vol. 332. № 7537. P. 325–329.
27. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A. et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. № 2. Suppl. P. e278S–e325S.

Pulmonary embolism: diagnosis, antithrombotic therapy and prevention

L.L. Bershtein

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov', Cardiology Department

Contact person: Leonid Lvovich Bershtein, l_berstein@yahoo.com

Pulmonary embolism (PE) is one of most common and dangerous acute cardiovascular disorders. A number of cardiologic and non-cardiologic conditions is associated with increased PE risk. Due to complicated diagnosis, pulmonary embolism is frequently not recognized. The author reviews current approaches to diagnosis, management and prevention of PE. Current strategies of antithrombotic therapy are presented.

Key words: pulmonary embolism, anticoagulant therapy, prevention