

Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тромбоэмболии легочной артерии

Л.Л.Берштейн

ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова
Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой одно из самых распространенных кардиологических заболеваний, сопоставимых по частоте с острым коронарным синдромом, и является одной из ведущих причин сердечно-сосудистой смертности. Высокая летальность, связанная с ТЭЛА, определяется тяжестью заболевания и сложностями диагностики, а его распространенность в большой степени обусловлена недостаточной информированностью врачей о стандартах первичной профилактики.

Последнее десятилетие отмечено качественным повышением эффективности диагностики ТЭЛА, которое связано с совершенствованием эхокардиографии и увеличением доступности компьютерной томографической ангиографии легочного русла в реальной практике. Существенно дополнен перечень антикоагулянтных препаратов, являющихся основой патогенетического лечения, вторичной и первичной профилактики ТЭЛА.

Настоящий обзор посвящен принципам диагностики, терапии и профилактики этого актуального заболевания.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, диагностика, лечение, профилактика.

Current approaches to diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism

L.L.Bershteyn

I.I.Metchnikov North western State Medical University, Saint Petersburg

Summary. Pulmonary embolism (PE) is one of the most common diseases, comparable in frequency with acute coronary syndrome, and is one of the leading causes of cardiovascular mortality. The high mortality associated with PE is determined by the severity of the disease and the difficulties of diagnosis and in large part by a lack of awareness of doctors on standards for primary prevention.

The last decade has been marked by qualitative improvement in the efficiency of diagnosis of pulmonary embolism, which resulted from the achievements in echocardiography and increased availability of computer tomography imaging in real practice. The list of available anticoagulant drugs which are the basis of pathogenetic treatment, secondary and primary prevention of pulmonary embolism expanded significantly. The present review covers the principles of diagnosis, therapy and prevention of this disease.

Key words: embolism of pulmonary artery, diagnosis, treatment, prevention.

Сведения об авторе

Берштейн Леонид Львович – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии им. М.С.Кушаковского ГБОУ ВПО СЗГМУ им.И.И.Мечникова. E-mail: L_berstein@yahoo.com

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и сопровождается высокой летальностью. Она нередко является непосредственной причиной смерти при целом ряде тяжелых кардиологических и некардиологических состояний (декомпенсированная сердечная недостаточность, злокачественные опухоли), а может и возникать без видимых предвестников у практически здоровых молодых людей – например, в результате иммобилизации при лечении травмы. При этом клинические симптомы заболевания неспецифичны, а наиболее доступные рутинные диагностические методики, используемые в кардиологии (в первую очередь электрокардиография и рентгенография грудной клетки), недостаточно информативны в отношении ТЭЛА. Ключевую роль в экспресс-диагностике ТЭЛА играет эхокардиография (ЭхоКГ), а уточнить диагноз позволяет применение специальных инструментальных исследований.

В лечении ТЭЛА высокого риска важнейшую роль играет раннее восстановление проходимости легоч-

ного русла (тромболизис – ТЛ – или эмболэктомия), а при немассивных ТЭЛА – антикоагулянтная терапия.

Первостепенное значение при ТЭЛА имеет профилактика. Это обстоятельство становится очевидным с учетом высокой частоты рецидивирования ТЭЛА без проведения вторичной профилактики, а также нередкого возникновения ТЭЛА у госпитализированных пациентов, в первую очередь нехирургического профиля.

В настоящем обзоре излагаются современные принципы диагностики, лечения и профилактики этого актуального заболевания.

ТЭЛА представляет собой острую тромботическую окклюзию ствола легочной артерии (ЛА), ее главных, долевого или сегментарных ветвей, возникающую главным образом вследствие эмболизации из венозной системы или правых камер сердца. ТЭЛА и тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей часто объединяют общим термином «венозная тромбоэмболия» (ВТЭ), поскольку эти состояния имеют общий патогенез и часто сосуществуют [1].

Таблица 1. Основные ФР ТГВ/ТЭЛА

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
<p>Травма Перелом шейки бедра/нижней конечности Протезирование тазобедренного/коленного суставов Большая травма Травма спинного мозга</p> <p>Общая хирургия Большая общая операция* у пациентов старше 60 лет Большая общая операция* у пациентов 40–60 лет, имеющих дополнительный ФР ВТЭ</p> <p>Терапия/неврология Сепсис (в том числе ИЭ) Тромбофилия Инсульт с параличом Острое заболевание легких + ИВЛ</p> <p>Прочее Ожог более 20% площади тела</p>	<p>Терапия/онкология Госпитализация по поводу ХСН III–IV ФК ДН без ИВЛ Центральный венозный катетер Злокачественная опухоль Химиотерапия ВТЭ в анамнезе</p> <p>Гинекология/акушерство Большая гинекологическая операция* у пациентки моложе 40 лет на фоне терапии эстрогенами Пероральные контрацептивы Беременность/послеродовой период</p> <p>Общая хирургия Большая общая операция* у пациентов 40–60 лет без дополнительных ФР ВТЭ Малая операция* у пациентов старше 60 лет Малая операция* у пациентов 40–60 лет, имеющих дополнительные ФР ВТЭ</p> <p>Травма Артроскопия коленного сустава Разрыв связок/сухожилий голени</p>	<p>Постельный режим более 3 дней Длительное сидение (самолет) Пожилый возраст Лапароскопическая операция Ожирение Беременность/предродовой период Варикозное расширение вен Малая операция* у пациентов моложе 40 лет без дополнительных ФР ВТЭ</p>

Примечание. ДН – дыхательная недостаточность, ИЭ – инфекционный эндокардит, ФК – функциональный класс; * подробное деление операций на «большие» и «малые» приводится в Российских рекомендациях по профилактике ВТЭ [3].

Рис. 1. Массивная ТЭЛА: распространение инверсии Т до левых грудных отведений.

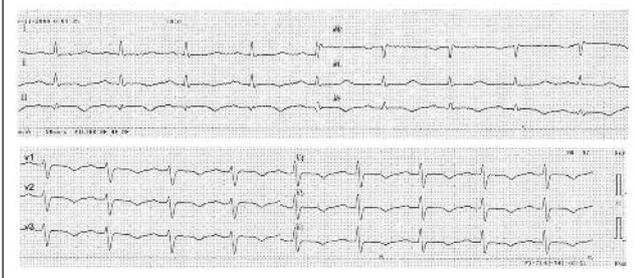


Таблица 2. Основные причины тромбофилии

Мутация G1691A гена фактора V (Лейденская) – резистентность к активированному протеину C
Мутация G20210A гена протромбина (фактора II)
Мутация с667T гена метилентетрагидрофолатредуктазы
Дефицит протеина C
Дефицит протеина S
Дефицит антитромбина III
Дисфибриногемия
Гипергомоцистеинемия
Повышение уровня факторов VIII, IX, XI

Эпидемиология

ТЭЛА – одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: например, в США регистрируют 600 тыс. случаев ТЭЛА в 1 год, а случаев острого коронарного синдрома – около 1,5 млн, при этом инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST – около 300 тыс. [1, 2].

В развитых странах ТЭЛА занимает 3-е место среди причин сердечно-сосудистой смертности после инфаркта миокарда и инсульта. По данным, опубликованным в европейских рекомендациях [1], ТЭЛА часто диагностировалась ошибочно, но часто и пропускалась. Так, по данным регистра г. Мальме (Швеция), ТЭЛА служила причиной 13% смертных случаев, причем прижизненно диагностировалась лишь в 2% случаев. В то же время диагноз ТЭЛА подтверждался лишь у 10–35% пациентов, у которых он подозревался. Эти цифры отражают ситуацию конца 1990-х годов, на современном же этапе возможности корректной диагностики значительно расширились.

В 95% случаев источником ТЭЛА является система нижней полой вены (глубокие вены нижних конечностей и таза), в 1,5–2,0% случаев – система верхней полой вены, в 3–15% – правое предсердие, правый желудочек (ПЖ) или левое предсердие при наличии открытого овального окна, обычно при фибрилляции предсердий [1].

Более чем у 50% пациентов сосуществуют ТЭЛА (часто бессимптомная) и ТГВ нижних конечностей. В связи с этим для обозначения указанных состояний применяют единый термин ВТЭ.

Факторы риска

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 [1–5]. Нужно отметить, что наличие сочетания факторов риска (ФР) повышает категорию риска пациента. Например, злокачественная опухоль и химиотерапия являются факторами среднего риска, но их сочетание приводит к высокому риску ВТЭ. В то же время единого подхода к количественному расчету риска ВТЭ не разработано, что обсуждается далее.

Наследственная предрасположенность к венозному тромбозу, в том числе ТЭЛА, может быть обусловлена целым рядом разных состояний, объединенных общим термином «тромбофилия» [1, 4, 5] (табл. 2). ТЭЛА в отсутствие ФР развивается приблизительно у 20% пациентов.

Клиническая картина

Из *клинических* признаков наиболее постоянно при ТЭЛА наблюдаются одышка, тахипноэ и тахикардия. При массивной ТЭЛА могут выявляться физические признаки острой перегрузки ПЖ: растяжение яремных вен, шум трикуспидальной регургитации, правожелудочковый ритм галопа. В то же время большинство жалоб и объективных симптомов недостаточно чувствительно и малоспецифично [5].

Для оценки клинической вероятности ТЭЛА предложено несколько количественных систем (табл. 3) [1].

Таблица 3. Клинические алгоритмы оценки вероятности ТЭЛА			
Пересмотренный Женевский алгоритм		Алгоритм Wells	
Показатели	Баллы	Показатели	Баллы
ФР			
Возраст старше 65 лет	+1	Анамнез ТГВ/ТЭЛА	+1,5
Анамнез ТГВ/ТЭЛА	+3	Операция/иммобилизация	+1,5
Операция/перелом в течение 1 мес	+2	Злокачественная опухоль	+1
Злокачественная опухоль	+2		
Симптомы			
Боль в одной нижней конечности	+3	Кровохарканье	+1
Кровохарканье	+2		
Физикальные данные			
ЧСС* 75–94 уд/мин	+3	ЧСС > 100 уд/мин	+1,5
ЧСС > 94 уд/мин	+5	Признаки ТГВ	+3
Боль в ноге при пальпации/односторонний отек	+4		
Клиническая оценка			
		Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА	+3
Клиническая вероятность	Сумма	Клиническая вероятность	Сумма
Низкая	0–3	Низкая	0–1
Средняя	4–10	Средняя	2–6
Высокая	≥ 11	Высокая	≥ 7

*ЧСС – частота сердечных сокращений.

Они помогают интерпретировать результаты инструментальных исследований в ходе диагностики ТЭЛА.

Первичная инструментальная и лабораторная диагностика

При ТЭЛА описывают следующие *электрокардиографические* изменения [1, 4]:

- инверсия T в $V_1 - V_4$ (массивная ТЭЛА), иногда до левых грудных отведений (рис. 1);
- QR в V_1 ;
- $S_1 Q_3 T_3$;
- полная/неполная блокада правой ножки предсердно-желудочкового пучка;
- смещение переходной зоны влево (глубокие зубцы S до $V_5 - V_6$);
- отклонение электрической оси сердца вправо.

Все признаки обладают низкой чувствительностью – от 27 до 63% – и наиболее пригодны для диагностики массивной ТЭЛА.

Fleischer в 1965 г. описал основные *рентгенологические* признаки ТЭЛА. Они малочувствительны (23–49%) [1] и в настоящее время не играют большой роли в диагностике.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей [6] позволяет оценить наиболее типичные места тромбообразования системы нижней полой вены. Исследование выполняется в 4 основных точках – паховой области и подколенной ямке билатерально. Основным критерий ТГВ – неполная компрессия вены. Чувствительность и специфичность методики в отношении ТГВ – более 90%. Подтверждение ТГВ позволяет уверенно диагностировать ТЭЛА у пациентов с ее высокой клинической вероятностью.

D-димер является продуктом деградации перекрестно-связанного фибрина. Уровень его повышается при наличии свежего тромба. Неповышенным считается уровень D-димера менее 500 нг/мл [1, 7]. В то же время для лиц старше 60 лет пороговое значение выше: 750 нг/мл [8]. Для более точного выявления пороговой величины D-димера в зависимости от

возраста рекомендовано также определять его у лиц старше 50 лет – как возраст 10 нг/мл [9]. Отсутствие повышения D-димера позволяет исключить ТЭЛА/ТГВ при их низкой и средней клинической вероятности. Повышение D-димера неспецифично: оно также наблюдается при инфаркте миокарда, опухолях, инфекциях, травмах, расщепляющей аневризме аорты. Оценка D-димера является исследованием 1-го ряда при подозрении на ТЭЛА у стабильного пациента (рис. 2).

ЭхоКГ в диагностике ТЭЛА

ЭхоКГ играет ключевую роль в экспресс-диагностике ТЭЛА [1, 9–11] в первую очередь у пациентов с нестабильной гемодинамикой (гипотензия, шок), когда проведение более сложных инструментальных обследований (компьютерная томографическая ангиография, пульмонография) противопоказано или трудноосуществимо (рис. 3).

Дифференциальная диагностика ТЭЛА. С помощью ЭхоКГ проводят дифференциальную диагностику с рядом состояний, сопровождающихся схожей клинической картиной: острым инфарктом миокарда, острой клапанной недостаточностью (или тромбозом протеза), тампонадой перикарда, расщепляющей аневризмой аорты.

Косвенные признаки ТЭЛА – перегрузка правых камер. Описано несколько ЭхоКГ-признаков ТЭЛА, свидетельствующих об острой перегрузке правых камер давлением:

- D-образная форма левого желудочка по короткой оси на протяжении всего сердечного цикла (рис. 4);
- повышение скорости трикуспидальной регургитации;
- признак МакКоннелла: гипокинезия свободной стенки при нормальной сократимости верхушки ПЖ (только при наличии перечисленных ранее признаков) и объемом;
- дилатация полости ПЖ и парадоксальное движение межжелудочковой перегородки.

Рис. 2. Основной диагностический алгоритм у пациентов с нормальной гемодинамикой.

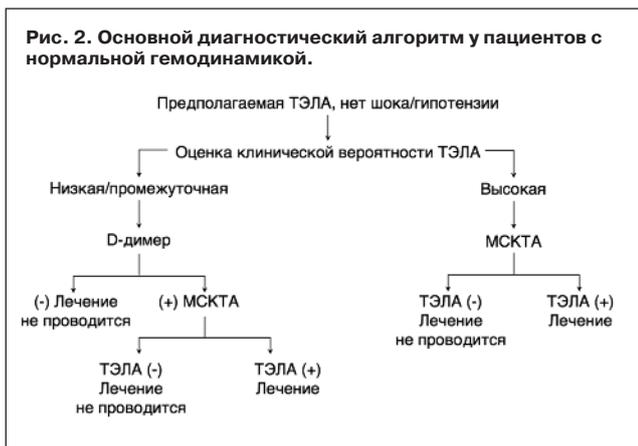


Рис. 3. Основной диагностический алгоритм у пациентов с нестабильной гемодинамикой.

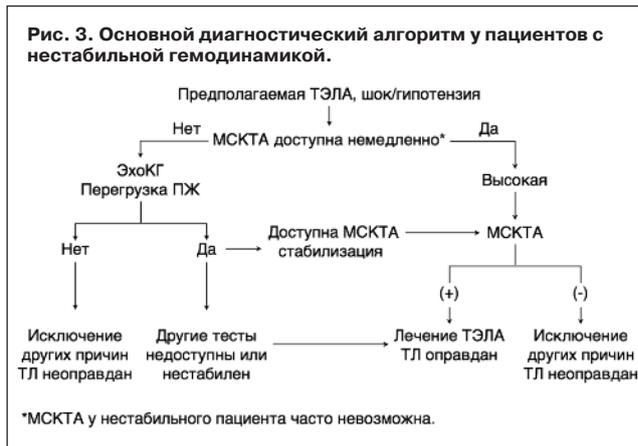


Рис. 4. Парастернальное поперечное сечение. D-образная деформация левого желудочка.

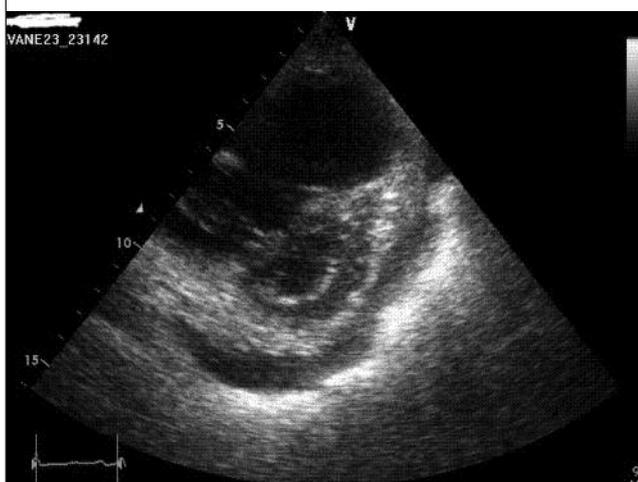
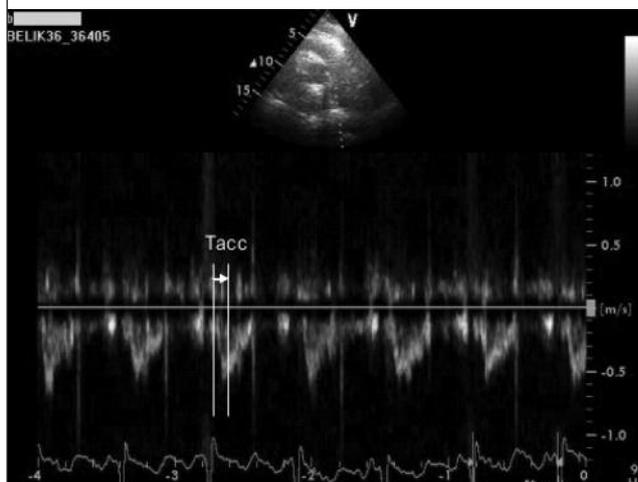


Рис. 5. Укорочение времени ускорения транспульмонального кровотока (Тасс).



Для острой ТЭЛА характерно наличие признака 60/60: время ускорения транспульмонального кровотока укорочено (менее 60 мс); рис. 5, при этом градиент трикуспидальной регургитации повышен, но умеренно (ниже 60 мм рт. ст.). Большее повышение транстрикуспидального градиента и давления в ЛА нехарактерно для ТЭЛА, как и гипертрофия свободной стенки ПЖ.

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.)

Прямая визуализация тромбов в правых камерах и системе ЛА

Помимо косвенных признаков острой перегрузки ПЖ ЭхоКГ позволяет непосредственно выявить тромбы в правых камерах, стволе и главных ветвях ЛА, особенно часто у гемодинамически нестабильных пациентов, и прямо подтвердить диагноз (рис. 6). Выявление тромбоемболов в правых камерах или ЛА («в ходу») является индикатором массивной ТЭЛА, и смертность среди этих пациентов составляет 30% в течение 24 ч. Данная ЭхоКГ-находка служит основанием для лечения по алгоритму ТЭЛА с высоким риском (см. далее), даже у гемодинамически стабильных больных. Лечебной методикой выбора считается эмболизация [10], хотя, по нашему опыту, и проведение ТЛ у таких больных может дать отличный резуль-

тат, несмотря на существующий риск эмболизации. Следует отметить, что при выявлении тромба в правых камерах наличие открытого овального окна (см. рис. 6) служит противопоказанием к ТЛ из-за риска парадоксальной эмболии.

Роль ЭхоКГ в диагностическом алгоритме ТЭЛА и оценке прогноза

Отсутствие ЭхоКГ-признаков перегрузки ПЖ при наличии шока/гипотензии исключает ТЭЛА. В то же время признаки перегрузки ПЖ при клиническом подозрении на ТЭЛА с гипотензией/шоком являются достаточным основанием для начала интенсивной терапии –ТЛ. Экстренная реперфузия показана и при выявлении флотирующих тромбоемболов у пациента со стабильной гемодинамикой.

ЭхоКГ-признаки дисфункции ПЖ (дилатация, гипокинезия свободной стенки, перегрузка ПЖ давлением) у пациента с ТЭЛА и стабильной гемодинамикой указывают на наличие риска средней степени (30-дневный риск смерти – 3–15%). Если дисфункция ПЖ не выявлена, риск низкий (менее 1%).

Специализированная инструментальная диагностика

Используется три основных методики: вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, рентгеноконтрастная пульмонография, мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТА) системы ЛА [1, 5, 10]. Все методики обладают высокой чувствительностью, наибольшая, около 98% – у МСКТА, которая является методом выбора. Методика позволяет

Таблица 4. Противопоказания к ТЛ	
Абсолютные*	
Анамнез внутрисердечного кровоизлияния	
Злокачественная опухоль головного мозга	
Ишемический инсульт в последние 3 мес (кроме последних 3 ч)	
Подозрение на расслаивание аорты	
Активное кровотечение (исключая менструальное) или геморрагическое заболевание	
Закрытая черепно-мозговая травма в течение 3 мес	
Выявление внутрисердечного тромба при наличии открытого овального окна	
Относительные	
Анамнез тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии	
Артериальное давление при поступлении выше 180/110 мм рт. ст.	
Ишемический инсульт более 3 мес назад	
Травматическая или длительная (более 10 мин) реанимация	
Операция в последние 3 нед	
Внутреннее кровотечение в последний месяц	
Пункция непржимаемого 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.	

выявлять тромбы вплоть до артерий 6-го порядка (субсегментарный уровень) и обеспечивает качественную визуализацию более крупных ветвей. Результаты визуализации мелких ветвей значительно превосходят пульмонографию. Наличие тромба в системе ЛА (до сегментарного уровня) при МСКТА подтверждает ТЭЛА. Отрицательный результат МСКТА исключает диагноз ТЭЛА с вероятностью 98%.

Специфичность пульмонографии и вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких при низкой клинической вероятности ТЭЛА относительно невысока (вероятны ложноположительные результаты). Методики оптимальны для диагностики стабилизированного пациента, однако 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

В клинике широко применяют классификацию, связанную с калибром пораженных артерий легочного русла: ТЭЛА мелких ветвей (до 30% легочного русла), субмассивная (30–50% легочного русла) и массивная (более 50% легочного русла) ТЭЛА. Изменения гемодинамики развиваются при окклюзии 30–50% русла системы ЛА. Согласно классификации Европейского общества кардиологов (2008 г.) [1] выделяют ТЭЛА с низким, промежуточным и высоким риском, что, как правило, совпадает с соответствующим калибром пораженных артерий. Для оценки уровня риска ТЭЛА используют клинические маркеры, маркеры дисфункции ПЖ (дилатация, перегрузка ПЖ давлением при ЭхоКГ, повышение мозгового натрийуретического пептида или его концевого фрагмента, повышение давления в ПЖ при катетеризации) и маркеры повреждения миокарда (повышение сердечных тропонинов) [12, 13].

Рис. 6. Чреспищеводная ЭхоКГ: тромб в правом предсердии (РА), пролабирующий в левое предсердие (ЛА) через открытое овальное окно. Вскоре у пациентки развилась одномоментная эмболия в систему ЛА и в левую подключичную артерию.



Повышение сердечных тропонинов при ТЭЛА обычно небольшое. Примерно у 1/2 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 ПЖ, при этом в кровотоке попадает тропонин цитозольного пула, которого в кардиомиоцитах немного – от 3 до 7% общего количества. Длительность повышения тропонинов при ТЭЛА обычно около 3 дней (более быстрая динамика в случае проведения ТЛ).

Риск ТЭЛА считается высоким (массивная ТЭЛА) у всех пациентов, имеющих признаки гемодинамической нестабильности (шок, гипотензия), а также при выявлении тромба в правых камерах/ЛА, как говорилось ранее. Оценка маркеров повреждения и дисфункции ПЖ у них необязательна, хотя, как правило, эти маркеры также имеются. При стабильном артериальном давлении оценивают маркеры дисфункции/повреждения ПЖ. Наличие какого-либо из этих маркеров указывает на наличие у пациента промежуточного риска, если их нет – риск низкий.

Лечение

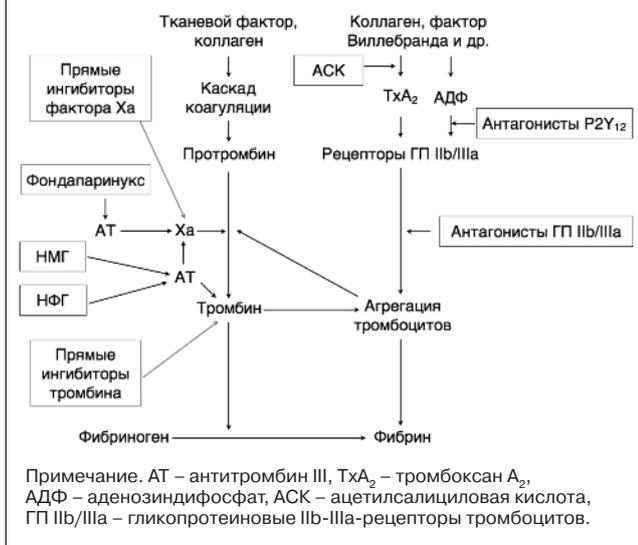
Основой лечения пациента с высоким риском является ТЛ или эмболэктомия, а пациента без высокого риска – антикоагуляция [1, 4].

Лечение ТЭЛА высокого риска

Пациенту, поступающему в состоянии гипотензии/шока, обеспечивается адекватная инотропная и респираторная поддержка.

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), затем проводится инфузия 18 ЕД/кг/ч (800–1250 ЕД/ч) до целевого активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) 1,5–2,3 от верхней границы нормы (46–70 с) с коррекцией инфузии по соответствующим таблицам. Согласно последним рекомендациям по антитромботической терапии ВТЭ [4] варфарин назначают с первых суток лечения. Длительность терапии гепарином – не менее 5 сут, его отменяют, когда целевое Международное нормали-

Рис. 7. Точки приложения антикоагулянтов, используемых в лечении ТЭЛА.



зованное отношение (МНО) сохраняется в течение двух дней на уровне более 2,0.

Одновременно в отсутствие противопоказаний (табл. 4) начинают процедуру ТЛ, которая приводит к клиническому и/или ЭхоКГ-улучшению у 92% пациентов.

Существуют разные режимы введения фибринолитиков (табл. 5) – более быстрое введение эффективнее, но сопровождается повышением риска кровотечения (средний риск кровотечения – 12%). По современным стандартам [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 ТЛ при ТЭЛА значительно больше, чем при инфаркте миокарда: оптимальные сроки – до 48 ч, а целесообразность ТЛ сохраняется до 5 сут от развития заболевания. Результаты применения указанных препаратов (см. табл. 5) при ТЭЛА сопоставимы.

При ТЭЛА высокого риска и абсолютных противопоказаниях к ТЛ, при неудаче ТЛ (гипотензия без эффекта от терапии более 1 ч), шоке и риске смерти до наступления эффекта тромболитической терапии рекомендуют чрескожную катетерную или хирургическую эмболэктомию. Катетерное вмешательство эффективно только при поражении наиболее крупных сосудов системы ЛА – ствола, главных или доле-вых ветвей. Оно является методом выбора при неудаче или неэффективности ТЛ.

Лечение ТЭЛА невысокого риска

Как уже упоминалось, основой терапии является антикоагуляция. Точки приложения антикоагулянтов, используемых в современной терапии ТЭЛА, приводятся на рис. 7. Антагонисты витамина К (варфарин), не указанные на схеме, влияют на синтез витамин К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), т.е. действуют «выше» всех остальных препаратов в каскаде коагуляции.

Препараты выбора – низкомолекулярные гепарины (НМГ) или фондапаринукс. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов эноксапарин вводится в дозировке 1 мг/кг 2 раза в сутки, фондапаринукс – 7,5 мг (при массе тела 50–100 кг) или 10 мг (при массе тела свыше 100 кг) 1 раз в сутки.

Таблица 5. 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
Альтеплаза	• 100 мг в течение 2 ч • Ускоренный режим: 0,6 мг/кг за 15 мин (не более 50 мг)

Таблица 6. Показания к имплантации кава-фильтра пациентам, нуждающимся во вторичной профилактике ТЭЛА

Абсолютные противопоказания к ОАК:
• геморрагический диатез
• активное кровотечение
• необходимость проведения хирургической операции
• послеоперационный период, особенно после нейрохирургической операции
• беременность
• травма, особенно головы/спинного мозга
На фоне ОАК:
• 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

НФГ используется при тяжелой хронической почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или высоком риске кровотечения, целевое АЧТВ: 1,5–2,3 верхней границы нормы. Длительность терапии – не менее 5 дней.

С первых суток варфарин назначается одновременно с парентеральным антикоагулянтом, отмена НМГ/фондапаринукса возможна после двух дней подряд целевого МНО.

Перспектива лечения ТЭЛА

Новые оральные антикоагулянты (ОАК) [14, 15], в первую очередь уже зарегистрированные в России ривароксабан (ксарелто) и дабигатран (прадакса), пока не включены в стандарты терапии ТЭЛА в остром периоде [4]. Тем не менее публикуемые данные позволяют считать ОАК перспективными в плане антикоагулянтной терапии ВТЭ во время первичной госпитализации, особенно у пациентов с ТЭЛА низкого и среднего риска.

В исследовании EINSTEIN-PE [16] были включены 4833 пациента с симптомной, подтвержденной инструментально ТЭЛА в сочетании с ТГВ или без него. Критериями исключения были ТЭЛА высокого риска (фибринолиз), тромбэктомия, имплантация кава-фильтра, клиренс креатинина менее 30 мл/мин. В исследовании сравнивались стандартная терапия (эноксапарин с последующим переходом на варфарин) и ривароксабан, который назначался с первого 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 (см. далее) и составляла 3, 6 или 12 мес. Главной конечной точкой эффективности был первый рецидив ВТЭ, главной конечной точкой безопасности – первое большое или иное клинически значимое кровотечение.

Таблица 7. Шкала для оценки риска большого кровотечения [4]

ФР
Возраст старше 65 лет
Кровотечение в анамнезе
Злокачественная опухоль
Хроническая почечная недостаточность
Хроническая печеночная недостаточность
Тромбоцитопения
Инсульт в анамнезе
Сахарный диабет
Сопутствующее лечение антитромбоцитарными препаратами
Анемия
Лабильное МНО
Коморбидность и снижение подвижности
Недавняя хирургическая операция
Частые падения
Алкоголизм

Таблица 8. Дозировки антикоагулянтов для первичной профилактики

Препарат	Дозировка
Эноксапарин	40 мг 1 раз в сутки подкожно
Дальтепарин	5000 МЕ 1 раз в сутки подкожно
Надропарин	До 70 кг: 3800 МЕ (0,4 мл) 1 раз в сутки подкожно
	Свыше 70 кг: 5700 МЕ (0,6 мл) 1 раз в сутки подкожно
Фондапаринукс	2,5 мг 1 раз в сутки подкожно

Таблица 9. 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 нед

Исследование показало, что эффективность ривароксабана в отношении защиты от рецидивов ТЭЛА была не хуже стандартной терапии, общее число кровотечений достоверно не различалось, а больших кровотечений было больше на фоне стандартной терапии. В результате суммарный клинический эффект оказался равноценным. Итогом исследования может стать включение ривароксабана в стандарты терапии ТЭЛА, не относящейся к категории высокого риска, в остром периоде.

Имплантация кава-фильтра

В случае невозможности назначения ОАК или его недостаточной эффективности с целью вторичной профилактики ТЭЛА применяется имплантация кава-фильтра [1] (табл. 6). В отсутствие противопоказаний целесообразно сочетание имплантации кава-фильтра с антикоагулянтной терапией.

Вторичная профилактика

Без проведения профилактики ТГВ рецидив в течение 3 мес наблюдается у 20–47% пациентов. Стандартом вторичной профилактики является терапия варфарином, однако у онкологических больных препаратами выбора в первые 3–6 мес являются НМГ, затем



возможен переход на оральные антагонисты витамина К (варфарин) [1, 4].

Стандартный алгоритм выбора длительности профилактического назначения антикоагулянта приводится на рис. 8.

При решении вопроса о длительности профилактики необходимо оценивать риск кровотечения. Для этого следует оценить количество ФР (табл. 7). Риск кровотечения считается высоким, если набираются 2 или более баллов. С нашей точки зрения, с этой целью можно использовать и более простую шкалу риска кровотечений – HAS-BLED [17], рекомендуемую для пациентов с фибрилляцией предсердий, – нетрудно заметить, что оцениваемые в этих шкалах параметры в основном совпадают.

Новые ОАК для вторичной профилактики ТЭЛА и оптимальная длительность вторичной профилактики

К настоящему моменту завершены или продолжаются исследования новых ОАК для вторичной профилактики ВТЭ [14, 15]. В группе исследований RECOVER сравнивалось долгосрочное лечение дабигатраном против стандартной терапии (варфарин) в качестве вторичной профилактики ВТЭ. Дабигатран продемонстрировал равноценные эффективность и безопасность.

Использование ривароксабана по тем же показаниям изучалось в группе исследований EINSTEIN. Их особенностью было назначение ривароксабана непосредственно в остром периоде ВТЭ без предшествующего назначения парентеральных антикоагулянтов. Использование ривароксабана было также равноценно стандартной терапии.

В результате новые ОАК были внесены в Рекомендации по вторичной профилактике ТЭЛА наравне со стандартной терапией (в Российской Федерации это показание пока не зарегистрировано). Исключением являются онкологические больные, при лечении которых предпочтение отдается НМГ/варфарину, хотя и с низким уровнем доказательности. Особенно интересным представляется результат исследования EINSTEIN–EXTENSION, где ривароксабан 20 мг/сут дополнительно назначался на 6–12 мес для сравнения с плацебо пациентам, закончившим 6–12-месячный курс вторичной профилактики ВТЭ. Частота ВТЭ составляла в группе ривароксабана 1,3%, а в группе плацебо – 7,1% ($p < 0,001$), что соответствовало 82% относительному снижению риска рецидива ВТЭ. Частота кровотечений в группе ривароксабана была низкой и статистически незначимой.

Таким образом, использование ривароксабана в течение периода более длительного, чем принято по существующим критериям, может принести дополнительную защиту от рецидива ТЭЛА без повышения риска кровотечения.

Первичная профилактика

Отсутствие профилактики ВТЭ в первую очередь у пациентов с высоким и средним риском сопровождается неприемлемо высоким процентом тромбоэмболических осложнений. Тем не менее частота проведения адекватной профилактики ВТЭ в стационарах РФ низкая (26%) [18].

Следует отметить, что в структуре смертности от ТЭЛА стационарных больных 75% составляют пациенты нехирургического профиля. Большую долю терапевтических больных с ТЭЛА составляют пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV классов по NYHA (New York Heart Association), причем риск ТЭЛА закономерно увеличивается со снижением фракции выброса [19, 20].

В то же время проведение антикоагулянтной терапии в профилактическом режиме у пациентов, имеющих ФР, снижает вероятность ВТЭ, в том числе ТЭЛА, приблизительно в 2 раза. В связи с этим Российская ассоциация флебологов рекомендует проводить всем госпитализированным пациентам оценку риска ВТЭ и назначать соответствующую профилактику [3].

Риск можно оценивать качественно (см. табл. 1), а единой международной шкалы для количественной оценки риска ВТЭ не разработано. Российские специалисты рекомендуют таблицу для оценки риска нехирургических больных (рис. 9).

Выбор антикоагулянта для первичной профилактики на сегодняшний день таков: НМГ, ривароксабан, дабигатран. Среди НМГ эталонной терапией считается эноксапарин, который в ряде исследований продемонстрировал очевидное превосходство над НФГ.

Среди новых ОАК ривароксабан лучше, чем эноксапарин, предотвращал тромбоэмболические осложнения как у терапевтических пациентов (MAGELLAN), так и в ортопедии (группа исследований RECORD), однако увеличение числа кровотечений на фоне ривароксабана нивелировало его превосходство. Что касается дабигатрана, то исследование RE-MOBILIZE, в ходе которого было проведено сравнение с эноксапарином (30 мг 2 раза в сутки – «американский режим»), в ортопедии продемонстрировало превосходство эноксапарина.

В связи с этими обстоятельствами современные Рекомендации по-прежнему указывают на парентеральные НМГ в качестве препаратов 1-го ряда для

первичной профилактики ВТЭ [4, 21]. В то же время новые ОАК зарегистрированы в нашей стране для первичной профилактики ВТЭ в травматологии/ортопедии. Ривароксабан применяется в дозе 10 мг 1 раз в сутки, дабигатран – 150/220 мг 1 раз в сутки.

Дозировки антикоагулянтов, используемые в первичной профилактике ВТЭ у нехирургических больных, приводятся в табл. 8 [3, 4, 21].

В дополнение к медикаментозной профилактике рекомендуется использование компрессионного трикотажа (КТ), а также перемежающейся эластической компрессии (ПЭК); табл. 9. В зависимости от уровня риска профилактика проводится до активизации пациента (низкий риск), до выписки (умеренный риск) или в течение 35 дней (высокий риск).

Заключение

В последнее десятилетие произошло качественное улучшение диагностики ТЭЛА в реальной клинической практике, ключевую роль в котором сыграли развитие ЭхоКГ и внедрение МСКТА системы ЛА. Следствием этого стала очевидность клинической проблемы ТЭЛА, обусловленная ее чрезвычайно высокими распространенностью, летальностью, недостаточным применением мероприятий первичной профилактики. Одновременно в арсенале врача появился большой набор средств патогенетического лечения ТЭЛА, а именно антитромботических препаратов, отличающихся по механизму действия. Корректная диагностика и применение адекватной антитромботической терапии позволяют сегодня во многих случаях с успехом лечить это опасное заболевание даже у тяжелых, гемодинамически нестабильных больных, а также осуществлять эффективную профилактику у пациентов, имеющих ФР ТЭЛА.

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. *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–315.
2. Anderson J, Adams C, Antman E 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). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (7): 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 тромбоэмболических осложнений. М.: Планида, 2012.
4. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S–e494S.
5. Бунин Ю.А. Диагностика и лечение тромбоэмболии легочной артерии: современное состояние проблемы. *Трудный пациент*. 2005; 4.
6. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006; 175 (9): 1087–92.
7. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 296–304.
8. Haas FJ, Schutgens RE, Biesma DH. An age-adapted approach for the use of D-dimers in the exclusion of deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2009; 84 (8): 488–91.

9. Schouten HJ, Koek HL, Oudega R et al. Validation of two age dependent D-dimer cut-off values for exclusion of deep vein thrombosis in suspected elderly patients in primary care: retrospective, cross sectional, diagnostic analysis. *BMJ* 2012; 344: e2985.
10. Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121: 877–905.
11. 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; 29: 1569–77.
12. Mikulewicz M, Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism. *Cardiol J* 2008; 15 (1): 17–20.
13. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92: 987–93.
14. Montoya RC, Gajra A. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Adv Hematol* 2012; 2012: 856341.
15. Steffel J, Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thrombo-embolism. *Eur Heart J* 2011; 32: 1968–76.
16. The EINSTEIN–PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287.
17. Рабочая группа Европейского общества кардиологов. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2011; 1–2 (Прил.): 3–66.
18. Coben AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371 (9610): 387–94.
19. Spyropoulos AC. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Chest* 2005; 128: 958–69.
20. Selby R, Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges. *Hematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2009; p. 286–92.
21. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA et al. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians. Evidence-based clinical practice guidelines. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): e278S–e325S.