

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ



Рабочая группа Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению тромбоза легочной артерии

Члены рабочей группы: Adam Torbicki, председатель (Польша)*, Arnaud Perrier (Швейцария), Stavros Konstantinides (Германия), Giancarlo Agnelli (Италия), Nazzareno Galie` (Италия), Piotr Pruszczyk (Польша), Frank Bengel (США), Adrian J.V. Brady (Великобритания), Daniel Ferreira (Португалия), Uwe Janssens (Германия), Walter Klepetko (Австрия), Eckhard Mayer (Германия), Martine Remy-Jardin (Франция), and Jean-Pierre Bassand (Франция)

Члены Комитета ESC по практическим рекомендациям: Alec Vahanian, Председатель (Франция), A. John Camm (Великобритания), Raffaele De Caterina (Италия), Veronica Dean (Франция), Kenneth Dickstein (Норвегия), Gerasimos Filippatos (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция), Irene Hellems (Нидерланды), Steen Dalby Kristensen (Дания), Keith McGregor (Франция), Udo Sechtem (Германия), Sigmund Silber (Германия), Michal Tendera (Польша), Petr Widimsky (Чехия), Jose Luis Zamorano (Испания)

Рецензенты: Jose-Luis Zamorano, координатор (Испания), Felicita Andreotti (Италия), Michael Ascherman (Чехия), George Athanassopoulos (Греция), Johan De Sutter (Бельгия), David Fitzmaurice (Великобритания), Tamas Forster (Венгрия), Magda Heras (Испания), Guillaume Jondeau (Франция), Keld Kjeldsen (Дания), Juhani Knuuti (Финляндия), Irene Lang (Австрия), Mattie Lenzen (Нидерланды), Jose Lopez-Sendon (Испания), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Leopoldo Perez Isla (Испания), Udo Schwehr (Германия), Lucia Torrasca (Италия), Jean-Luc Vachieri (Бельгия)

*Автор, ответственный за переписку: Department of Chest Medicine, Institute for Tuberculosis and Lung Diseases, ul. Plocka 26, 01-138 Warsaw, Poland. Tel: þ48 22 431 2114

Оригинальный текст опубликован в European Heart Journal (2008) 29, 2276-2315

© 2008 Европейское общество кардиологов. Адаптированный перевод с английского языка и тиражирование произведены с согласия Европейского общества кардиологов

Перевод: М.О. Евсеев

(Окончание, начало в предыдущем номере)

Оценка прогноза

Клиническая оценка состояния гемодинамики

Артериальная гипотония и шок

Прогностическое значение шока и артериальной гипотонии при острой ТЭЛА было недавно проанализировано в обзоре [33]. Данные были получены, в основном, в таких исследованиях, как ICOPER и регистр MAPPET [17,51]. По данным анализа ретроспективного исследования ICOPER, у пациентов с систолическим АД < 90 мм рт.ст. 90-дневная летальность составила 52,4% (95% ДИ 43,3-62,1), а у больных с нормальным АД – 14,7% (95% ДИ 13,3-16,2) [171]. В исследовании MAPPET системная гипотония (систолическое АД < 90 мм рт.ст. или его снижение, по крайней мере, на 40 мм рт.ст. в течение 15 мин и более) ассоциировалась с несколько более низким риском, чем шок (внутрибольничная общая смертность 15,2% и 24,5%, соответственно) [51]. Тем не менее, ожидаемая летальность все равно очень высока, что позволяет отнести таких пациентов к группе высокого риска, требующей немедленного агрессивного лечения [172].

У больного с ТЭЛА могут развиваться обморок и остановка сердца. В большинстве случаев подобные эпизоды связаны с персистированием системной гипотонии и/или шока, которые являются маркерами высокого риска. У немногих пациентов, когда немедленно восстанавливается сознание и стабилизируется АД, риск следует оценивать индивидуально. Необходимо учитывать тяжесть дисфункции ПЖ и угрозу эмболии при

наличии флотирующего тромба в правых камерах сердца или тромбоза проксимальных вен нижних конечностей.

Таким образом, шок и гипотония – это основные маркеры высокого риска ранней смерти у больных острой ТЭЛА.

Маркеры дисфункции правого желудочка

Эхокардиография

Эхокардиографические (ЭхоКГ) признаки дисфункции правого желудочка (ПЖ) выявляют, по крайней мере, у 25% больных с ТЭЛА [173]. При мета-анализе у таких пациентов выявлено увеличение риска смерти более чем в 2 раза [174]. В 2 из 7 исследований оценивали риск у нормотензивных пациентов с ТЭЛА [140,175]. В таких случаях чувствительность Дисфункция ПЖ ассоциировалась с абсолютным увеличением смертности, связанной с ТЭЛА, на 4-5% [174]. Чувствительность этого предиктора составила 56-61%. У пациентов с нормальной ЭхоКГ прогноз был прекрасным: в большинстве исследований госпитальная смертность, связанная с ТЭЛА, была менее 1% (табл. 9) [140-142].

К сожалению, ЭхоКГ-критерии дисфункции ПЖ в опубликованных исследованиях различались и включали в себя дилатацию, гипокинезию, увеличение отношения диаметров ПЖ и ЛЖ и скорости потока трикуспидальной регургитации (см. табл. 9) [173,176]. Учитывая отсутствие общепринятых критериев дисфункции ПЖ, пациента можно отнести к группе низкого риска только при абсолютно нормальных результатах ЭхоКГ. Это имеет особое значение, так как в некоторых

Таблица 9. Основные исследования, в которых изучались определение и прогностическое значение эхокардиографических признаков дисфункции правого желудочка при острой ТЭЛА

Автор	n	Характеристики пациентов	Эхокардиографические критерии	Ранняя летальность при наличии и отсутствии дисфункции ПЖ
Goldhaber et al. [175]	101	Нормальное АД	Гипокинезия и дилатация ПЖ	4,3 и 0%
Ribeiro et al. [141]	126	Нормальное АД и гипотония	Дисфункция ПЖ	12,8 и 0%
Kasper et al. [142]	317	Нормальное АД и гипотония	ПЖ > 30 мм или ТН > 2,8 м/с	13 и 0,9%
Grifoni et al. [140]	162	АД ≥ 100 мм рт. ст.	По крайней мере, 1 из следующих: ПЖ > 30 мм или ПЖ/ЛЖ > 1 Парадоксальное систолическое движение перегородки АСТ < 90 мс или пиковый градиент трикуспидальной регургитации > 30 мм рт.ст.	4,6 и 0%
Kucher et al. [176]	1035	АД ≥ 90 мм рт. ст.	Дисфункция ПЖ	16,3 и 9,4% ^a

Приведены результаты анализа внутрибольничной смертности, связанной с ТЭЛА, исключая ^a30-дневную общую смертность. ПЖ – правый желудочек, ТН – трикуспидальная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, АСТ – время акселерации выброса из ПЖ.

исследованиях наличие только ЭхоКГ-признаков перегрузки ПЖ давлением (таких, как увеличение пикового градиента трикуспидальной регургитации и снижение времени ускорения выброса из ПЖ) считали достаточным для диагностики дисфункции этой камеры сердца [140]. Помимо диагностики дисфункции ПЖ, ЭхоКГ позволяет выделить два специфических маркера, каждый из которых ассоциируется с удвоенным риском смерти от ТЭЛА: шунтирование крови справа налево через открытое овальное отверстие и тромбы в правых камерах сердца [159, 177].

Компьютерная томография

Контрастная спиральная компьютерная томография (КТ), которая применяется для ангиографии легких, позволяет измерять отношение диаметров ПЖ и ЛЖ, но не дает прямой информации о функции ПЖ. При однодетекторной КТ для измерения максимальных размеров желудочков необходимо исследование в поперечных грудных проекциях. Отношение размеров ПЖ и ЛЖ было > 1,0 у 58% из 120 первоначально стабильных пациентов с ТЭЛА. При оценке вероятности смерти от ТЭЛА в течение 30 дней PPV этого показателя составило 10% (95% ДИ 2,9-17,4). Сочетание отношения размеров ПЖ и ЛЖ > 1,0 и КТ индекса обструкции сосуда > 40% повысило PPV до 18,8%. При оценке вероятности неосложненного течения предсказательное значение отношения ПЖ и ЛЖ ≤ 1,0 составило 100% (95% ДИ 94,3-100) [178].

В двух исследованиях, проводившихся одними и теми же авторами, применялась КТ с 16 детекторами. В пилотном исследовании было показано, что отношение размеров ПЖ и ЛЖ > 0,9, измеренное в четырехкамерной проекции, позволяет несколько точнее выделить пациентов с ТЭЛА и оценить ее прогноз, чем тот же показатель, измеренный в аксиальной проекции [179]. В более крупном исследовании, в которое был

включен 431 пациент, отношение размеров ПЖ и ЛЖ превышало 0,9 у 64% больных с ТЭЛА, а NPV и PPV этого показателя (30-дневная смертность) составили 92,3% и 15,6%, соответственно. Относительный риск смерти в течение 30 дней при увеличении отношения размеров правого и левого желудочков составил 5,17 (95% ДИ 1,63-16,35; p=0,005) после внесения поправки на другие факторы риска, такие как пневмония, рак, хроническая обструктивная болезнь легких и пожилой возраст [180].

Большинство менее крупных исследований свидетельствует о том, что КТ имеет значение для стратификации риска у пациентов с подтвержденной ТЭЛА [181]. В первую очередь, с помощью этого метода можно выделить пациентов низкого риска на основании отсутствия дилатации ПЖ. Другие показатели, такие как форма межжелудочковой перегородки или размеры легочной артерии, не имели прогностического значения; роль более сложного индекса обструкции сосудов окончательно не установлена [182-184].

Мозговой натрийуретический пептид

Дисфункция желудочков сопровождается растяжением миокарда, которое приводит к выделению мозгового натрийуретического пептида (BNP). Накапливаются данные, свидетельствующие о том, что при острой ТЭЛА уровни BNP или N-терминального proBNP (NT-proBNP) отражают тяжесть нарушения функции ПЖ и гемодинамики [185-188]. Последние исследования показали, что BNP и NP-proBNP как маркеры дисфункции ПЖ дополняют прогностическую информацию, полученную при ЭхоКГ [188, 189].

Хотя повышенные концентрации BNP и NT-proBNP ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, их PPV низкое (12-26%). С другой стороны, низкие уровни BNP и NT-proBNP могут быть использованы для надежной идентификации пациентов с низким риском смерти в

ближайшем периоде и других неблагоприятных исходов (NPV 94-100%) [186,190-194].

Другие маркеры дисфункции ПЖ

Расширение югулярных вен, не связанное с тапно-надой сердца и опухолями средостения, может быть надежным признаком дисфункции ПЖ у больных с ТЭЛА. Другие клинические проявления, такие как шум трикуспидальной регургитации и правожелудочковый галоп, более субъективны и могут ввести в заблуждение. Появление ЭКГ-признаков перегрузки ПЖ, в том числе отрицательных зубцов Т в отведениях V1-V4, комплекса QR в отведении V1, классического комплекса S1Q3T3 и неполной или полной блокады правой ножки пучка Гиса, имеет диагностическое значение, но характеризуется ограниченной чувствительностью [59,195-197]. Катетеризация ПЖ позволяет прямо измерить давление заполнения желудочка и сердечный выброс, однако широкое применение этого метода для стратификации риска при острой ТЭЛА не рекомендуется.

Таким образом, дисфункция ПЖ ассоциируется со средним риском смерти больных с ТЭЛА в ближайшем периоде. Использованию маркеров дисфункции ПЖ препятствует отсутствие общепринятых критериев, которые в некоторых исследованиях включали в себя изолированные признаки легочной гипертензии.

Маркеры повреждения миокарда

Сердечные тропонины

У пациентов, умерших от массивной ТЭЛА, обнаруживали трансмуральный инфаркт ПЖ, несмотря на отсутствие изменений коронарных артерий [198,199]. В нескольких исследованиях было отмечено увеличение уровней сердечных тропонинов у больных с ТЭЛА [189,193,200-207]. Хотя причиной их повышения может быть не только поражение ПЖ, повышенные уровни тропонинов в плазме ассоциировались с ухудшением прогноза у больных с ТЭЛА [208].

В первом исследовании тропонин Т определялся (>0,1 нг/мл) у 0,35% и 50% больных немассивной, субмассивной и клинически массивной ТЭЛА, соответственно [202]. Положительный Т-тропонин ассоциировался с внутрибольничной смертностью, которая составила 44% (против 3% у пациентов с отрицательным результатом теста; отношение шансов 15,2; 95% ДИ 1,2-190,4). В другом исследовании уровни тропонинов I и T коррелировали с внутрибольничной смертностью и осложненным клиническим течением [204]. Увеличение внутрибольничной смертности было также отмечено у пациентов с нормальным АД и ТЭЛА при уровне тропонина Т всего 0,01 нг/мл (отношение шансов 21,0; 95% ДИ 1,2-389,0) [206]. Кровь следует брать повторно в течение 6-12 ч после госпитали-

зации, так как отрицательные результаты теста могут сменяться положительными [206]. В крупном клиническом исследовании были проанализированы результаты обследования 458 пациентов с субмассивной ТЭЛА. У 13,5% из них уровень тропонина I в течение 24 ч после появления симптомов превышал 0,5 нг/мл. Повышение уровня сердечного тропонина сопровождалось увеличением риска смерти от любых причин в течение 3-х мес в 3,5 раза (95%; ДИ 1,0-11,9) [201]. Доля пациентов, у которых уровень тропонина I превышал 2,3 мг/л, что соответствует его значениям при остром инфаркте миокарда, составила 3,5% (95% ДИ 2,0-5,6). В большинстве случаев PPV повышенного уровня тропонина при оценке риска ранней смертности от ТЭЛА составляло 12-44%, а NPV было очень высоким (99-100%) независимо от метода исследования и нормативных значений. Недавно при мета-анализе было подтверждено, что повышенные уровни тропонина сочетаются с увеличением смертности в подгруппе пациентов со стабильной гемодинамикой (отношение шансов 5,9; 95% ДИ 2,7-12,9) [208].

Новые маркеры повреждения миокарда

Имеются отдельные сообщения о прогностическом значении других биомаркеров повреждения миокарда при острой ТЭЛА. Недавно было показано, что сердечный белок, связывающий жирные кислоты (H-FABP) и являющийся ранним маркером поражения сердца, имеет преимущества перед тропонином и миоглобином при стратификации риска у госпитализированных больных с ТЭЛА. При оценке риска ранней смерти от ТЭЛА значения PPV и NPV уровня H-FABP >6 нг/мл составили 23-37% и 96-100%, соответственно [209,210].

Сочетание маркеров поражения миокарда и дисфункции ПЖ

Одновременное измерение уровней тропонина и NT-proBNP позволяло точнее стратифицировать нормотензивных пациентов с ТЭЛА. У пациентов с высокими уровнями сердечного тропонина T и NT-proBNP 40-дневная смертность от ТЭЛА превышала 30%. У пациентов с изолированным повышением уровня NT-proBNP смертность была промежуточной (3,7%), тогда как низкие уровни обоих биомаркеров указывали на благоприятный краткосрочный прогноз [189].

Альтернативный подход предполагает измерение уровня тропонина в сочетании с ЭхоКГ. В одном исследовании сочетание уровня сердечного тропонина I >0,1 нг/л и отношения размеров ПЖ и ЛЖ >0,9 по данным ЭхоКГ позволило выделить пациентов, у которых общая смертность в течение 30 дней составила 38% [211]. Сохранная функция ПЖ без биохимических признаков поражения миокарда указывала на прекрасный прогноз [193,211,212].

Имеющиеся сегодня данные не позволяют рекомендовать нормативные значения маркеров поражения миокарда, которые могли бы использоваться в клинической практике для выбора стратегии диагностики и лечения у пациентов невысокого риска. В многоцентровом исследовании изучается эффективность тромболизиса у нормотензивных пациентов с ЭхоКГ-признаками дисфункции ПЖ и повышенным уровнем тропонина.

Таким образом, у больных с ТЭЛА можно выявить признаки поражения миокарда на основании определения уровней тропонина Т и I. Положительные результаты теста ассоциируются с промежуточным риском смерти у больных с острой ТЭЛА. Трудности применения маркеров поражения миокарда в клинической практике связаны с отсутствием общепринятых критериев их оценки. Новые маркеры повреждения миокарда в сочетании с анализом дисфункции ПЖ могут иметь значение для дополнительной стратификации риска у больных с острой ТЭЛА.

Дополнительные факторы риска

Клинические и обычные лабораторные тесты

Некоторые результаты обычного клинического и лабораторного обследования имеют прогностическое значение при ТЭЛА. Многие из них связаны с основными или сопутствующими заболеваниями и не отражают тяжесть ТЭЛА. Например, в регистре ICOPER прогностическими факторами были возраст старше 70 лет, злокачественная опухоль, застойная сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких [17]. На основании нескольких других клинических и лабораторных показателей предложены [169,213] и подтверждены в исследованиях [214,215] индексы оценки риска. Некоторые из них предназначены для выделения пациентов группы низкого риска [169, 214-216], у которых возможна амбулаторная терапия, тогда как другие применяются для идентификации пациентов высокого риска [193,206], которые нуждаются в более интенсивном лечении.

Женевский индекс прогноза представляет собой 8-балльную систему, которая основывается на 6 неблагоприятных прогностических факторах: рак и гипотония <100 мм рт.ст. (по 2 балла каждый), сердечная недостаточность, тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) в анамнезе, артериальная гипоксемия (PaO₂ <8 кПа) и ТГВ, доказанный при эхографии (по 1 баллу) [169]. Мужской пол, тахикардия, гипотермия, нарушение психического состояния и низкая сатурация артериальной крови кислородом также имеют прогностическое значение и применяются для оценки риска [213]. Для расчета этого индекса используют 11 клинических показателей. В зависимости от риска смерти от любых причин в течение 30 дней пациентов

Таблица 10. Клинические предикторы смерти от любых причин в течение 30 дней у больных с острой ТЭЛА [214]

Показатели	Баллы
Возраст	1/год
Мужской пол	10
Рак	30
Сердечная недостаточность	10
Хроническая болезнь легких	10
Частота сердечных сокращений >110 в минуту	20
Систолическое АД <100 мм рт.ст.	30
Частота дыхания ≥30 в минуту	20
Температура тела <36°C	20
Дезориентация, летаргия, ступор, кома	60
SaO ₂ <90%	20
Группы риска (смерть от любых причин в течение 30 дней): класс I - <65 баллов (0%), класс II – 66-85 баллов (1%), класс III – 86-105 баллов (3,1%), класс IV – 106-125 баллов (10,4%), класс V - >125 баллов (24,4%). Низкий риск – классы I и II (0-1%). SaO ₂ – пульсоксиметрия.	

подразделяют на 5 групп (от очень низкого до очень высокого риска) (табл. 10).

Повышенный уровень креатинина в сыворотке также имеет неблагоприятное прогностическое значение у больных с острой ТЭЛА [17,189]. В другом исследовании NPV уровня Д-димера <1500 мкг/л при оценке риска смерти от любых причин в течение 3 мес составило 99% [217].

Таким образом, различные клинические и обычные лабораторные показатели имеют прогностическое значение у больных с острой ТЭЛА. Анализ этих факторов может оказаться полезным для окончательной стратификации риска.

Стратегия оценки прогноза

Одновременно с диагнозом ТЭЛА необходимо оценить прогноз, чтобы стратифицировать риск и выбрать тактику лечения. Стратификация риска проводится в несколько этапов начиная с клинической оценки гемодинамического состояния и заканчивая лабораторными тестами (см. табл. 2 и 3 в разделе «Тяжесть ТЭЛА»).

Критерием высокого риска считают наличие шока или стойкой артериальной гипотонии (систолическое АД <90 мм рт.ст. или снижение его, по крайней мере, на 40 мм рт.ст. в течение более 15 мин, не связанное с аритмией, гиповолиемией или сепсисом). ТЭЛА высокого риска угрожает жизни и требует неотложного лечения [33,171].

У нормотензивных пациентов группы невысокого риска наличие маркеров дисфункции ПЖ [173] и/или поражения миокарда [208] указывает на промежуточный риск. Представляется вероятным, что при на-

личии обоих факторов риск выше, чем у пациентов, у которых результаты анализа функции ПЖ и оценки поражения миокарда расходятся. Хотя в некоторых исследованиях смертность в ближайшем периоде превышала 30%, имеющиеся данные пока недостаточны для того, чтобы сделать окончательные выводы [189,211].

У гемодинамически стабильных пациентов без признаков дисфункции ПЖ или поражения миокарда риск низкий. Пациента с ТЭЛА можно отнести к группе низкого риска, если были определены, по крайней мере, один маркер дисфункции ПЖ и, по крайней мере, один показатель поражения миокарда.

Обычные клинические и лабораторные показатели также могут быть использованы для оценки прогноза у больных с острой ТЭЛА (см. табл. 10). Расчет индекса прогноза с учетом основного и сопутствующих заболеваний имеет значение для оценки возможности ранней выписки пациента с ТЭЛА из стационара и амбулаторного лечения.

Локализацию и распространенность эмболической окклюзии легочных артерий можно оценить с помощью ангиографии (индексы Miller и Walsh) [134, 136], спиральной КТ (индекс обструкции) [178] или сцинтиграфии легких [218]. Однако анатомические данные, по-видимому, имеют меньшее значение для стратификации риска, чем анализ функциональных (гемодинамических) последствий ТЭЛА. В связи с этим учитывать их при оценке прогноза не рекомендуется.

Таким образом, стратификация риска проводится на основании гемодинамического состояния, признаков дисфункции ПЖ и поражения миокарда, а также дополнительных клинических и лабораторных показателей.

причина смерти больных с ТЭЛА высокого риска. Следовательно, поддерживающая терапия имеет жизненно важное значение для пациентов с ТЭЛА и правожелудочковой недостаточностью.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что значительное увеличение объема циркулирующей жидкости может привести к ухудшению функции ПЖ за счет механического перерастяжения и/или рефлекторного подавления сократимости миокарда [219]. С другой стороны, в небольшом клиническом исследовании было выявлено увеличение сердечного индекса с 1,6 до 2,0 л/мин/м² после инфузии 500 мл декстрана у нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА и низким сердечным индексом [220]. Создается впечатление, что введение небольшого объема жидкости способствует увеличению сердечного индекса у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным выбросом и нормальным АД.

Изопроterenол - инотропный препарат, который вызывает расширение легочных сосудов, однако этот благоприятный эффект часто перевешивается периферической вазодилатацией. Развивающаяся артериальная гипотония может привести к ухудшению перфузии и ишемии ПЖ [221]. Нордреналин улучшает функцию ПЖ, по-видимому, за счет прямого положительного инотропного эффекта, хотя он также увеличивает коронарную перфузию в результате стимуляции периферических альфа-адренорецепторов сосудов и увеличения системного АД. В клинических исследованиях эффекты нордреналина при ТЭЛА не изучались, поэтому его, вероятно, следует применять только у пациентов с артериальной гипотонией [222]. В небольшом исследовании у пациентов с ТЭЛА, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, добутамин увеличивал сердечный выброс и улучшал транспорт кислорода и оксигенацию тканей при постоянном PO₂ артериальной крови [223]. В другом исследовании у 10 пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД было выявлено увеличение сердечного индекса на 35% после внутривенного введения добутамина в средней дозе; при этом ЧСС, системное АД и среднее давление в легочной артерии существенно не изменились [224]. Следовательно, применение добутамина и/или допамина возможно у пациентов с ТЭЛА, низким сердечным индексом и нормальным АД. Однако увеличение сердечного индекса выше физиологических значений может привести к нарастанию несоответствия вентиляции и перфузии за счет дополнительного перераспределения кровотока из окклюзированных, в том числе частично, в неизменные сосуды [221,223]. Адреналин сочетает благоприятные свойства нордреналина и добутамина, но в отличие от последнего не оказывает вазодилатирующего действия [221]. Адреналин может оказаться

Рекомендации: оценка прогноза	Класс ^a	Уровень ^b
<ul style="list-style-type: none"> Для начальной стратификации риска у пациентов с предполагаемой и/или подтвержденной ТЭЛА учитывают наличие шока и артериальной гипотонии. Они позволяют выделить группы пациентов, у которых риск ранней смерти от ТЭЛА высокий и невысокий 	I	B
<ul style="list-style-type: none"> Если риск невысокий, то дальнейшая стратификация пациентов с ТЭЛА на группы промежуточного и низкого риска основывается на наличии маркеров дисфункции ПЖ и поражения миокарда 	IIa	B
^a класс рекомендаций; ^b уровень доказательности		

Лечение

Гемодинамическая и респираторная поддержка

Острая правожелудочковая недостаточность, приводящая к снижению системного выброса, - ведущая

эффективным в лечении больных с ТЭЛА и шоком [225].

Вазодилататоры снижают давление в легочной артерии и сопротивление легочных сосудов у животных и в меньшей степени у больных с ТЭЛА [40,42]. Основной недостаток этих препаратов – отсутствие специфичности действия на легочные сосуды при внутривенном введении. Чтобы преодолеть этот недостаток, вазодилататоры можно вводить ингаляционно [226]. По данным небольших клинических исследований, ингаляция оксида азота может улучшить гемодинамику и газообмен у больных с ТЭЛА [227-229]. Имеются результаты немногочисленных исследований, в которых изучалась эффективность ингаляционного аэрозоля простаглицина в лечении легочной гипертензии, развившейся у больных с ТЭЛА [226,230,231].

Предварительные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что левосимендан восстанавливает сопряжение функции ПЖ и легочной артерии при острой ТЭЛА в результате расширения легочных сосудов и повышения сократимости ПЖ [232].

Растет интерес к применению антагонистов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа при ТЭЛА. В экспериментальных исследованиях блокаторы рецепторов эндотелина вызывали уменьшение тяжести легочной гипертензии, вызванной массивной ТЭЛА [233,234]. Силденафил также снижал степень повышения давления в легочной артерии при экспериментальной ТЭЛА [235,236].

У больных с ТЭЛА часто выявляют гипоксемию и гипоканию, хотя они в большинстве случаев умеренно выражены. Открытое овальное отверстие может привести к нарастанию гипоксемии за счет шунтирования крови в тех случаях, когда давление в правом предсердии выше давления в левом предсердии [177,237]. Гипоксемия обычно уменьшается при ингаляции кислорода, поэтому механическая вентиляция не требуется. Чтобы свести к минимуму потребность в кислороде, необходимо купировать лихорадку и возбуждение. При чрезмерной работе системы дыхания начинают механическую вентиляцию легких. При этом следует соблюдать осторожность, чтобы избежать нежелательных гемодинамических последствий искусственной вентиляции легких. В частности, положительное внутригрудное давление вызывает уменьшение венозного возврата и ухудшение правожелудочковой недостаточности у пациентов с массивной ТЭЛА. Чтобы поддерживать давление в конце выдоха на уровне ниже 30 см вод. ст., необходимо проводить вентиляцию с низким объемом дыхания (примерно 6 мл/кг безжировой массы тела) [238].

Таким образом, при наличии шока или артериальной гипотонии больные с предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА нуждаются в гемодинамической или респираторной поддержке.

Тромболизис

Рандомизированные исследования [175,218,239-244] показали, что тромболитическая терапия приводит к быстрому восстановлению кровотока в пораженном сосуде и оказывает благоприятное влияние на показатели гемодинамики. В одном из первых небольших исследований через 72 ч после введения стрептокиназы было выявлено увеличение сердечного индекса на 80% и снижение давления в легочной артерии на 40% [245]. В итальянском многоцентровом исследовании при серийной ангиографии было показано, что в конце 2-часовой инфузии рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг обструкция сосудов уменьшилась на 12%, тогда как при применении гепарина подобные изменения отсутствовали [239]. Эффект тканевого активатора плазминогена сопровождался снижением среднего давления в легочной артерии на 30% и увеличением сердечного индекса на 15%. В одном из самых крупных исследований выявлено значительное снижение средней площади ПЖ в конце диастолы через 3 ч после введения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [175].

В исследовании USPET была установлена сопоставимая эффективность урокиназы и стрептокиназы, которые вводили в течение 12-24 ч [246]. В последних рандомизированных исследованиях [247,248] введение тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг в течение 2 ч вызывало более быстрое улучшение ангиографических и гемодинамических показателей, чем инфузия урокиназы в течение 12 или 24 ч со скоростью 4400 МЕ/кг/ч, хотя в конце инфузии урокиназы результаты лечения не различались. Двухчасовая инфузия рекомбинантного тканевого активатора плазминогена по эффективности превосходила 12-часовую инфузию стрептокиназы (100000 МЕ/ч), однако разница отсутствовала, когда ту же дозу стрептокиназы вводили в течение 2 ч [249,250]. Более того, в двух исследованиях при сравнении 2-часовой инфузии тканевого активатора плазминогена в дозе 100 мг и более короткой инфузии (15 мин) препарата в дозе 0,6 мг/кг была выявлена тенденция к более быстрому улучшению и некоторому снижению частоты кровотечений при применении 2-часовой схемы [251,252]. Прямая инфузия активатора плазминогена в легочную артерию (в пониженной дозе) не имела каких-либо преимуществ перед системным внутривенным тромболизисом [253]. Подобного подхода следует избегать, так как он сопровождается увеличением риска кровотечений в месте пункции.

Схемы применения стрептокиназы, урокиназы и рекомбинантного тканевого активатора плазминогена приведены в табл. 11. Удовлетворительные гемодинамические результаты были также получены при введении двух болюсных доз ретеплазы с интервалом 30 мин

Таблица 11. Зарегистрированные схемы применения тромболитических средств при ТЭЛА

Стрептокиназа	250 000 МЕ в виде нагрузочной дозы в течение 30 мин, а затем по 100 000 МЕ/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема – 1,5 млн МЕ в течение 2 ч
Урокиназа	4400 МЕ/кг в виде нагрузочной дозы в течение 10 минут, а затем по 4 400 МЕ/кг/ч в течение 12-24 ч Ускоренная схема – 3 млн МЕ в течение 2 ч
Тканевой активатор плазминогена	100 мг в течение 2 ч или 0,6 мг/кг в течение 15 мин (максимальная доза 50 мг)

(10 ЕД) [254]. Предварительные результаты неконтролируемого исследования продемонстрировали эффективность и безопасность теноктеплазы при острой ТЭЛА [255]. Гепарин не следует вводить одновременно со стрептокиназой или урокиназой, но его можно ввести во время инфузии альтеплазы.

В целом, примерно 92% больных отвечают на тромболизис, о чем можно судить на основании улучшения клинических и ЭхоКГ-показателей в течение первых 36 ч [256]. Максимальную пользу приносит терапия, начатая в течение первых 48 ч после появления симптомов [243], однако тромболизис может оказаться полезным у пациентов, у которых симптомы сохраняются в течение 6-14 дней [257].

Хотя действие тромболитиков начинается быстро, тем не менее, их преимущество перед гепарином по влиянию на гемодинамику сохраняется в течение первых нескольких дней. Через 1 нед изменения тяжести обструкции сосудов [218,239] и показателей дисфункции ПЖ [258] не различались у пациентов, получавших тромболитики или гепарин.

Тромболитическая терапия сопровождается высоким риском кровотечения, особенно при наличии предрасполагающих факторов. По данным мета-анализа рандомизированных исследований [218,239,241,247,248,252,253,259-261], общая частота больших кровотечений составила 13%, а частота внутричерепных/фатальных кровотечений – 1,8%. Угрожающие жизни кровотечения встречались реже. Частота кровотечений, связанных с тромболизисом, была ниже при применении неинвазивных визуализирующих методов для подтверждения ТЭЛА [262], которые все чаще используют в последние 10 лет.

Оценить общие клинические эффекты тромболизиса у больных с ТЭЛА трудно. За одним исключением [259] дизайн клинических исследований, в которых изучалась эффективность тромболизиса, не предполагал оценку клинических конечных точек. При оценке риска кровотечений и возможной пользы тромболизиса необходимо учитывать естественное течение и прогноз у пациентов высокого, промежуточного и низкого риска. Следовательно, противопоказания к тромболизи-

су, которые считают абсолютными при остром инфаркте миокарда [например, хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 нед или желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца (табл. 12)], могут стать относительными у пациента высокого риска, у которого ТЭЛА создает непосредственную угрозу жизни.

Таким образом, тромболизис – метод первой линии

Таблица 12. Противопоказания к фибринолитической терапии [263]

Абсолютные противопоказания^а
• Геморрагический инсульт или инсульт неясного происхождения любой давности.
• Ишемический инсульт в течение предыдущих 6 мес.
• Поражение или опухоль ЦНС.
• Большая травма/операция/травма черепа в течение предыдущих 3 нед.
• Желудочно-кишечное кровотечение в течение последнего месяца.
• Кровотечение.
Относительные противопоказания
• Транзиторная ишемическая атака в течение предыдущих 6 мес.
• Пероральная антикоагулянтная терапия.
• Беременность или первая неделя после родов.
• Травматичная реанимация.
• Рефрактерная гипертензия (систолическое АД >180 мм рт. ст.).
• Тяжелое заболевание печени.
• Инфекционный эндокардит.
• Обострение язвенной болезни.
^а противопоказания к тромболизису, которые считают абсолютными при остром инфаркте миокарда, могут стать относительными у пациента высокого риска, у которого ТЭЛА создает непосредственную угрозу жизни.

в лечении пациентов с ТЭЛА высокого риска, у которых имеются кардиогенный шок и/или персистирующая артериальная гипотония. Абсолютные противопоказания к тромболизису весьма немногочисленны. Широкое применение тромболитических средств у пациентов невысокого риска не рекомендуется, однако возможно у части пациентов с промежуточным риском после тщательного анализа факторов риска кровотечений. Пациентам с ТЭЛА низкого риска тромболизис не показан.

Легочная эмболэктомия

Первая успешная эмболэктомия из легочной артерии была выполнена в 1924 г, за несколько десятилетий до разработки медикаментозных методов лечения ТЭЛА [264]. Долгое время эмболэктомия проводилась редко, а данные о ее эффективности и безопасности были немногочисленными. Однако в последние годы в некоторых центрах хирургический метод стал компонентом междисциплинарного подхода к лечению ТЭЛА [265,266].

Традиционно эмболэктомию проводили только пациентам с ТЭЛА, которым могут потребоваться реабилитационные мероприятия. Она также обоснована при наличии противопоказаний к тромболитису или неадекватном ответе на тромболитическую терапию и у пациентов с открытым овальным отверстием и внутрисердечными тромбами [256,265]. В критических ситуациях могут оказаться полезными переносные системы экстракорпоральной поддержки, которые обеспечивают кровоток и оксигенацию и позволяют выиграть время для установления диагноза [267-269]. В одном исследовании легочную эмболэктомию проводили больным с ТЭЛА и дисфункцией ПЖ без стойкой гипотонии или шока [270].

В кардиохирургических центрах легочная эмболэктомия рассматривается как простая операция. После быстрого введения в наркоз и медианной стернотомии начинают нормотермическое искусственное сердечно-легочное кровообращение. При отсутствии внутрисердечных тромбов и открытого отверстия следует избегать пережатия аорты и кардиоплегической остановки сердца [266,270]. Тромбы могут быть удалены после рассечения ствола легочной артерии и дополнительно артериотомии правой легочной артерии. После операции может потребоваться продолжение искусственного кровообращения до восстановления функции ПЖ. Если перед операцией проводился тромболитис, может развиться кровотечение, хотя тромболитическая терапия не является противопоказанием к хирургическому лечению [270]. Целесообразность установки фильтра в нижнюю полую вену в периоперационном периоде остается спорной.

В прошлом эмболэктомию сопровождалась высокой ранней смертностью [271-273]. По мере расширения показаний к эмболэктомии у пациентов с дисфункцией ПЖ, но без признаков тяжелого шока, ранняя смертность составила 6-8% [256,266,270].

У пациентов с острой ТЭЛА на фоне длительно сохраняющейся одышки и тяжелой легочной гипертензии вероятно развитие хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Таких пациентов не считают кандидатами на легочную эмболэктомию, так как им следует проводить эндартерэктомию в специализированных центрах [274].

Таким образом, сегодня легочная эмболэктомия может быть эффективным методом лечения ТЭЛА у пациентов высокого риска при наличии абсолютных противопоказаний к тромболитису или неэффективности тромболитической терапии.

Чрескожная катетерная эмболэктомия и фрагментация тромба

Чрескожные методы восстановления проходимости частично окклюзированных ствола легочных артерий

или основных ветвей легочных артерий могут сохранить жизнь некоторым пациентам, относящимся к группе высокого риска [275,276]. Хотя их эффективность подтверждают только отдельные описания или серии случаев, подобные методы могут быть альтернативой тромболитису у пациентов с абсолютными противопоказаниями к введению тромболитических средств, а также дополнением к тромболитической терапии при сохранении нарушений гемодинамики. Они могут применяться в качестве альтернативы хирургическому вмешательству, если невозможно немедленное проведение искусственного кровообращения.

В 1969 г был предложен катетер Greenfield, предназначенный для эмболэктомии [277], который является единственным устройством, зарегистрированным FDA. Методы фрагментации и дисперсии тромбов с помощью обычных сердечных катетеров [275] или специально разработанных ротационных или других устройств [278] технически совершенствуются с конца 80-х гг. При их применении были получены переменные результаты, однако подобные методы не изучались в адекватных клинических исследованиях.

Введение некоторых устройств в легочные артерии может оказаться сложным, особенно при окклюзии правой основной легочной артерии. Катетеры следует использовать только при поражении основных артерий, так как фрагментация тромба в менее крупных ветвях обычно не приносит пользы и может сопровождаться повреждением стенки сосуда и ее перфорацией [279].

После успешной фрагментации тромба возможно значительное улучшение гемодинамики. Фрагментацию следует немедленно прекратить в случае восстановления гемодинамики независимо от ангиографического результата. Значительное улучшение легочного кровотока может наблюдаться при небольших ангиографических изменениях.

Осложнения чрескожных методов лечения включают в себя травму в месте пункции (обычно бедренной вены), перфорацию структур сердца, тампонаду и реакцию на контрастное вещество.

Таким образом, катетерная эмболэктомия или фрагментация тромба могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению у пациентов высокого риска, если тромболитис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным.

Антикоагуляция в остром периоде

Антикоагулянты играют ключевую роль в лечении больных с ТЭЛА. Необходимость в неотложной антикоагуляции была продемонстрирована в крупном исследовании, проведенном в 60-х гг. В этом исследовании была установлена эффективность нефракционированного гепарина [280]. Цель антикоагулянтной терапии у больных с ТЭЛА – профилактика смерти и по-

вторных событий при приемлемой частоте геморрагических осложнений.

Быстрая антикоагуляция может быть достигнута только при парентеральном введении антикоагулянтов, в частности внутривенной инфузии нефракционированного гепарина, подкожных инъекциях низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса [281]. Учитывая высокую смертность у нелеченых больных, при подозрении на ТЭЛА следует сразу обсудить целесообразность антикоагулянтной терапии еще до подтверждения диагноза.

После парентерального введения антикоагулянтов обычно назначают пероральные антагонисты витамина К. Необходимость лечения гепарином в сочетании с пероральными антикоагулянтами по сравнению с применением одних антагонистов витамина К была установлена в рандомизированном контролируемом исследовании. При лечении только пероральными антикоагулянтами частота повторных ВТЭ была в 3 раза выше [282]. Внутривенное введение нефракционированного гепарина в виде болюса 80 ЕД/кг с последующей инфузией 18 ЕД/кг/ч дает лучшие результаты, чем назначение фиксированных доз препарата [283]. В дальнейшем дозу нефракционированного гепарина подбирают с учетом активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), которое должно быстро увеличиться в 1,5-2,5 раза по сравнению с контролем и поддерживаться на этом уровне (табл. 13). АЧТВ измеряют через 4-6 ч после введения болюса, а затем через 3 ч после каждой коррекции дозы или один раз в день, после того как достигнута целевая терапевтическая доза.

Следует отметить, что АЧТВ – неидеальный маркер интенсивности антикоагулянтного действия гепарина.

Поэтому скорость инфузии не следует увеличивать более 1 667 ЕД/ч (что соответствует 40 000 ЕД/сут), если уровень анти-Ха активности составляет, по крайней мере, 0,35 МЕ/мл, даже если АЧТВ находится ниже терапевтического диапазона [284].

НМГ следует назначать осторожно больным с почечной недостаточностью, а их дозу подбирают с учетом уровня анти-Ха активности. Внутривенное введение нефракционированного гепарина является предпочтительным методом антикоагуляции у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), так как он не выводится почками. Нефракционированный гепарин – препарат выбора у больных с высоким риском кровотечения, так как его антикоагулянтное действие быстро нейтрализуется. Во всех остальных случаях у больных с острой ТЭЛА нефракционированный гепарин можно заменять подкожным введением НМГ в подобранных по массе тела дозах без мониторинга антикоагулянтного эффекта.

В нескольких исследованиях сравнивали эффективность и безопасность подкожного введения НМГ и нефракционированного гепарина. В мета-анализ [294] были включены основные исследования [285-293], в которых принимали участие пациенты с клинически явной ТЭЛА невысокого риска и больные с бессимптомной ТЭЛА в сочетании с ТГВ (n=1951). В конце лечения (5-14 дней) НМГ, по крайней мере, не уступали нефракционированному гепарину по эффективности в профилактике повторных ВТЭ (относительный риск 0,63; 95% ДИ 0,33-1,18) и частоте больших кровотечений (относительный риск 0,67; 95% ДИ 0,36-1,27). Общая смертность была сопоставимой в двух группах (относительный риск 1,20; 95% ДИ 0,59-2,45).

Таблица 13. Подбор дозы внутривенного гепарина на основании АЧТВ [283]

АЧТВ	Изменение дозы
<35 с (менее чем в 1,2 раза выше контроля)	80 ЕД/кг в виде болюса; увеличить скорость инфузии на 4 ЕД/кг/ч
35-45 с (в 1,2-1,5 раза выше контроля)	40 ЕД/кг в виде болюса; увеличить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
46-70 с (в 1,5-2,3 раза выше контроля)	Без изменений
71-90 с (в 2,3-3,0 раза выше контроля)	Снизить скорость инфузии на 2 ЕД/кг/ч
>90 с (более чем в 3,0 раза выше контроля)	Прекратить инфузию на 1 ч, затем снизить скорость инфузии на 3 ЕД/кг/ч

Таблица 14. Зарегистрированные схемы применения НМГ и фондапаринукса при ТЭЛА

	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг ^а	Каждые 12 ч Один раз в день ^а
Тинзапарин	175 ЕД/кг	Один раз в день
Фондапаринукс	5 мг (масса тела <50 кг) 7,5 мг (масса тела 50-100 кг) 10 мг (масса тела >100 кг)	Один раз в день

У больных раком дальтепарин зарегистрирован для длительной терапии проксимального ТГВ и/или ТЭЛА в стартовой дозе 200 ЕД/кг подкожно один раз в день.
^а Инъекции эноксапарина в дозе 1,5 мг/кг один раз в день зарегистрированы для стационарного лечения ТЭЛА в США и в некоторых, но не во всех, европейских странах.

В табл. 14 перечислены НМГ, которые в настоящее время зарегистрированы для лечения острой ТЭЛА. Другие НМГ, которые разрешены к применению для лечения ТГВ, также иногда назначают больным с ТЭЛА. НМГ нельзя рекомендовать пациентам высокого риска с гемодинамическими нарушениями, так как таких больных исключали из рандомизированных исследований, в которых изучались эффективность и безопасность этих препаратов при ТЭЛА. При лечении НМГ обычно не требуется измерение анти-Ха активности, однако оно может быть обоснованным у больных с тяжелой почечной недостаточностью, а также у беременных женщин [295]. Обычно анти-Ха активность измеряют через 4 ч после утренней инъекции, когда она наиболее высока. При применении НМГ два раза в день рекомендуемое целевое значение анти-Ха активности составляет 0,6-1,0 МЕ/мл, а при назначении препарата один раз в день – 1,0-2,0 МЕ/мл, хотя обе рекомендации убедительно не обоснованы.

Учитывая риск тромбоцитопении при лечении нефракционированным и низкомолекулярным гепарином, рекомендуется мониторинг числа тромбоцитов (см. Особые проблемы).

Селективный ингибитор фактора Ха фондапаринукс, который вводят подкожно в подобранной по массе тела дозе без мониторинга показателей свертывания, может быть альтернативой НМГ. Фондапаринукс обладает периодом полувыведения 15-20 ч, поэтому его вводят подкожно один раз в день (см. табл. 14). В открытом исследовании, в которое были включены 2 213 пациентов с острой ТЭЛА без показаний к тромболитической терапии, частота повторных ВТЭ при применении фондапаринукса в фиксированной подобранной по массе тела дозе и внутривенном введении нефракционированного гепарина была сходной (3,8% и 5,0% через 3 мес), как и частота больших кровотечений (1,3% и 1,1%) [296]. При лечении фондапаринуксом не было зарегистрировано подтвержденных случаев тромбоцитопении, поэтому мониторинг числа тромбоцитов не требуется. Фондапаринукс противопоказан больным с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина <20 мл/мин.

Антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином, НМГ или фондапаринуксом продолжают в течение, по крайней мере, 5 дней. В двух рандомизированных клинических исследованиях у больных проксимальным ТГВ эффективность нефракционированного гепарина в течение 5-7 или 10-14 дней была сопоставимой при условии, что пациентам назначали адекватную длительную антикоагулянтную терапию [297,298]. Антагонисты витамина К следует назначать как можно раньше, предпочтительно – одновременно с гепарином. Парентеральное введение антикоагулянтов можно прекратить, если международ-

ное нормализованное отношение (МНО) составляет 2,0-3,0 в течение, по крайней мере, 2-х дней подряд. Варфарин предпочтительно назначать в стартовой дозе 5 или 7,5 мг, а не в более высокой дозе. В двух исследованиях у госпитализированных пациентов было показано, что лечение варфарином в стартовой дозе 5 мг вызывает чрезмерную антикоагуляцию реже, чем в дозе 10 мг. В целом эти данные свидетельствуют о том, что лечение варфарином можно начинать с дозы 10 мг у амбулаторных пациентов более молодого возраста (менее 60 лет) и с дозы 5 мг у пожилых пациентов и госпитализированных больных. В последующем дозы подбирают, чтобы поддерживать МНО на уровне 2,5 (2,0-3,0).

Польза иммобилизации у пациентов с ТЭЛА не доказана. У пациентов с ТГВ частота ТЭЛА, которую диагностировали при динамической сцинтиграфии легких, была сопоставимой при ранней мобилизации в сочетании с компрессией нижних конечностей и иммобилизации [299-301]. При мета-анализе последних исследований, выполненном Cochrane Collaboration, ношение чулок привело к значительному снижению кумулятивной частоты посттромботического синдрома через 2 года после проксимального ТГВ (относительный риск 0,3; 95% ДИ 0,2-0,5) [302].

В недавних исследованиях изучалась возможность амбулаторной терапии ТЭЛА, однако ни в одном из них специально не проводилась рандомизация пациентов, получавших госпитальную или амбулаторную терапию. Этот подход может оказаться возможным у части пациентов с ТЭЛА, относящихся к группе низкого риска.

Быстродействующие пероральные антикоагулянты могут заменить парентеральные средства в лечении ВТЭ. В настоящее время проходят клиническую апробацию несколько новых пероральных антикоагулянтов, в основном ингибиторов Ха и IIa, при лечении которыми не требуется мониторинг показателей свертывания.

Таким образом, антикоагуляцию нефракционированным гепарином, НМГ или фондапаринуксом следует сразу начинать у пациентов с подтвержденной ТЭЛА и больных с высоким или промежуточным риском ТЭЛА, пока продолжается диагностическое обследование. За исключением пациентов с высоким риском кровотечения и тяжелой дисфункцией почек, предпочтительно применение подкожных инъекций НМГ или фондапаринукса, а не внутривенное введение нефракционированного гепарина.

Стратегии лечения ТЭЛА высокого риска

При шоке или артериальной гипотонии у больных с ТЭЛА (в прошлом такую ТЭЛА считали массивной) имеется высокий риск госпитальной смерти, особен-

Таблица 15. Мета-анализ исследований, в которых изучалась эффективность тромболизиса у больных с ТЭЛА [139]

Исход	Исследования, в которые включали пациентов с массивной ТЭЛА			Исследования, из которых исключали пациентов с массивной ТЭЛА		
	Тромболизис, n/N	Гепарин, n/N	Отношение шансов (95% ДИ)	Тромболизис, n/N	Гепарин, n/N	Отношение шансов (95% ДИ)
Повторная ТЭЛА или смерть	12/128 (9,4%)	24/126 (19,0%)	0,45 (0,22-0,92)	13/246 (5,3%)	12/248 (4,8%)	1,07 (0,50-2,30)
Повторная ТЭЛА	5/128 (3,9%)	9/126 (7,1%)	0,61 (0,23-1,62)	5/246 (2,0%)	7/248 (2,8%)	0,76 (0,28-2,08)
Смерть	8/128 (6,2%)	16/126 (12,7%)	0,47 (0,20-1,10)	8/246 (3,3%)	6/248 (2,4%)	1,16 (0,44-3,05)
Большое кровотечение	28/128 (21,9%)	15/126 (11,9%)	1,98 (1,00-3,92)	6/246 (2,4%)	8/248 (3,2%)	0,67 (0,24-1,86)

n – количество больных, достигших конечной точки; N – общее количество больных.

но в первые несколько часов после госпитализации [303]. В таких случаях методом выбора считают внутривенное введение нефракционированного гепарина. НМГ и фондапаринукс не изучались у больных с гипотонией и шоком. К настоящему времени только в одном небольшом рандомизированном исследовании специально сравнивали эффективность тромболитика (стрептокиназы) и гепарина у пациентов высокого риска [199]. Объединенные результаты 5 исследований показали, что тромболизис приводит к значительному снижению смертности (табл. 15) [139]. Следовательно, при шоке и гипотонии больным с ТЭЛА следует вводить тромболитические средства при отсутствии абсолютных противопоказаний к их применению. Результаты неконтролируемых исследований свидетельствуют о том, что тромболизис может быть безопасной и эффективной альтернативой хирургическому вмешательству у больных с ТЭЛА и флотирующим тромбом в правых камерах сердца [304,305].

Если имеются абсолютные противопоказания к тромболизису или тромболитическая терапия не приводит к улучшению гемодинамики, методом выбора является хирургическая эмболэктомия. Если ее нельзя провести немедленно, следует обсудить возможность катетерной эмболэктомии или фрагментации тромба, хотя их безопасность и эффективность убедительно не доказаны.

ТЭЛА невысокого риска

У нормотензивных пациентов с ТЭЛА невысокого риска ближайший прогноз обычно благоприятный. У большинства таких больных, не страдающих тяжелой почечной недостаточностью, препаратами выбора считают НМГ или фондапаринукс, которые вводят подкожно в подобранных по массе тела дозах без мониторинга показателей свертывания. Объединенные результаты 6-ти исследований не подтвердили клинической эффективности тромболитической терапии у таких больных (см. табл. 15) [139].

К группе промежуточного риска относят пациентов со стабильной гемодинамикой при поступлении, у

которых имеются признаки дисфункции ПЖ и/или поражения миокарда. В недавно проведенном исследовании были рандомизированы 256 больных с ТЭЛА промежуточного риска, у которых отсутствовали относительные противопоказания к тромболизису (см. табл. 12). Им вводили гепарин или рекомбинантный тканевый активатор плазминогена [259]. Частота комбинированной первичной конечной точки (госпитальная смерть или ухудшение клинического состояния, потребовавшее эскалации терапии) после тромболизиса была значительно ниже, чем в группе гепарина. Разница была связана с более частой необходимостью вторичного (неотложного) тромболизиса во время пребывания в стационаре в группе гепарина, тогда как тромболитическая терапия не оказывала влияния на общую смертность. Таким образом, коэффициент польза/риск тромболизиса может быть положительным у части пациентов с ТЭЛА, относящихся к группе промежуточного риска, особенно без повышенного риска кровотечений (см. табл. 12). В настоящее время проводится международное европейское исследование, в котором планируется разрешить имеющиеся сомнения по поводу адекватного лечения таких пациентов.

К группе низкого риска относят пациентов без основных факторов риска, связанных с ТЭЛА. Такие пациенты могут быть быстро выписаны из стационара, если в амбулаторных условиях возможны адекватное наблюдение и антикоагулянтная терапия. Необходимо всегда учитывать неспецифические факторы риска, имеющиеся у больного, а также риск кровотечений.

Длительная антикоагуляция и вторичная профилактика

Цель длительной антикоагулянтной терапии у больных с ТЭЛА – предупреждение повторных фатальных и нефатальных ВТЭ. Большинству больных назначают пероральные антикоагулянты. У больных раком эффективной и безопасной альтернативой могут быть НМГ [306,307]. Дозу антагонистов витамина К следует подбирать, чтобы увеличить МНО до целевого значения 2,5 (2,0-3,0).

В большинство исследований, в которых изучалась

эффективность длительной антикоагулянтной терапии, включали больных ТГВ, и только в одном исследовании принимали участие только пациенты с ТЭЛА [308]. Однако результаты лечения проксимального ТГВ и ТЭЛА очень похожие; разница заключается лишь в том, что риск развития ТЭЛА после первичной ТЭЛА примерно в 3 раза выше, чем после ТГВ [10].

Целесообразность длительной антикоагулянтной терапии ВТЭ подтверждается результатами рандомизированных исследований. В одном исследовании у пациентов с клинически явным тромбозом вен голени, не получавших длительной антикоагулянтной терапии, частота распространения тромбоза и/или рецидива в течение 3 мес составила 20% [309]. В другом исследовании была доказана неэффективность нефракционированного гепарина в низкой дозе в качестве альтернативы пероральным антикоагулянтам после проксимального ТГВ [310]. В других исследованиях снижение длительности терапии до 4 или 6 недель привело к увеличению частоты рецидивов по сравнению с таковой при стандартной длительности антикоагуляции (3-6 мес) [311,312].

Клинические исследования, в которых сравнивали эффективность антикоагулянтной терапии различной длительности, можно разделить на три груп-

пы: (1) короткая или промежуточная длительность лечения; (2) различные варианты промежуточной по длительности терапии; (3) длительная или промежуточная терапия. Основными результатами этих исследований были следующие: (1) у пациентов с идиопатическими ВТЭ антикоагулянтную терапию не следует прекращать через 4-6 нед; (2) риск рецидивов сходный, если антикоагулянты отменяют через 6-12 или 3 мес; (3) длительная терапия снижает риск развития повторных ВТЭ примерно на 90%, однако это преимущество частично нивелируется риском больших кровотечений [38,311,313,314]. В целом пероральные антикоагулянты высокоэффективны в профилактике ВТЭ, однако они не устраняют риск последующих рецидивов после прекращения лечения [38,314]. Следовательно, при определении длительности антикоагулянтной терапии у конкретного пациента нужно учитывать соотношение рисков рецидива после прекращения лечения и кровотечений. Дополнительным фактором может быть неудобство лечения пероральными антикоагулянтами у пациентов с МНО 2-3, включая необходимость регулярного мониторингирования лабораторных показателей.

Рак – это основной фактор риска рецидива ВТЭ. Частота их в течение первых 12 мес составляет около 20%

Рекомендации: лечение в острую фазу	Класс ^a	Уровень ^b
Высокий риск		
• Необходимо без задержки начать антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином	I	A
• Следует скорректировать системную гипотонию для профилактики прогрессирования правожелудочковой недостаточности и смерти от ТЭЛА	I	C
• Пациентам с гипотонией рекомендуется введение вазопрессивных средств	I	C
• Добутамин и допамин могут применяться у больных с ТЭЛА, низким сердечным выбросом и нормальным АД	IIa	B
• Агрессивное введение жидкости не рекомендуется	III	B
• Пациентам с гипоксемией следует вводить кислород	I	C
• Пациентам с кардиогенным шоком и/или персистирующей гипотонией показан тромболитиз	I	A
• При абсолютных противопоказаниях к тромболитизу или его неэффективности рекомендуемая альтернатива – хирургическая легочная эмболэктомия	I	C
• Катетерная эмболэктомия или фрагментация тромбов в проксимальных ветвях легочной артерии может служить альтернативой хирургическому лечению при наличии абсолютных противопоказаний к тромболитизу или его неэффективности	IIb	C
Невысокий риск		
• Если вероятность ТЭЛА высокая или средняя, то, не дожидаясь завершения обследования, необходимо начать антикоагуляцию	I	C
• У большинства больных с ТЭЛА невысокого риска антикоагулянтную терапию рекомендуется начинать с НМГ или фондапаринукса	I	A
• У больных с высоким риском кровотечения или тяжелой почечной недостаточностью для стартовой терапии рекомендуется применять нефракционированный гепарин (целевое АЧТВ – в 1,5-2,5 раза выше нормы)	I	C
• Лечение нефракционированным гепарином, НМГ или фондапаринуксом следует продолжать в течение, по крайней мере, 5 дней; они могут быть заменены антагонистами витамина К при сохранении МНО на целевом уровне в течение, по крайней мере, 2 дней подряд	I I	A C
• Широкое применение тромболитических средств у пациентов невысокого риска не рекомендуется, однако оно возможно у части пациентов, относящихся к группе промежуточного риска	IIb	B
• Тромболитиз не следует проводить пациентам низкого риска	III	B
^a класс рекомендаций, ^b уровень доказательности		

[315,316]. Следовательно, больные раком являются кандидатами на неопределенно длительную антикоагулянтную терапию после первого эпизода ТЭЛА. В рандомизированном исследовании больным раком назначали дальтепарин в дозе 200 ЕД/кг один раз в день на 4-6 нед, а затем продолжали лечение в меньшей дозе (75% от исходной) до 6 мес. По эффективности профилактики повторных ВТЭ дальтепарин превосходил варфарин [317]. Таким образом, у больных с ВТЭ и раком лечение НМГ рекомендуется продолжать в течение, по крайней мере, 6 мес. В дальнейшем продолжают лечение НМГ или пероральными антикоагулянтами, пока сохраняется активность заболевания [306].

За исключением больных раком риск повторных ВТЭ после прекращения лечения зависит от особенностей первичного ВТЭ. После прекращения лечения частота рецидивов составила примерно 2,5% в год после ТЭЛА, ассоциировавшейся с обратимыми факторами риска, и 4,5% в год после идиопатической ТЭЛА [308]. Сходные результаты были получены в проспективных исследованиях у больных ТГВ [311]. Обратимыми факторами риска ВТЭ могут быть хирургическое вмешательство, травма, терапевтические заболевания, терапия эстрогенами и беременность. При ТЭЛА, связанной с преходящими (обратимыми) факторами риска, лечение пероральными антикоагулянтами предпочтительно продолжать не менее 3 мес. Возможным исключением считают больных дистальным ТГВ, связанным с обратимым фактором риска. Продолжать лечение в течение более 3 мес обычно не рекомендуется, если устранен фактор риска.

Стратификация риска у пациентов с идиопатической ТЭЛА представляет собой более сложную задачу. Следующие факторы позволяют выделить пациентов с более высоким риском развития рецидива ВТЭ в отдаленном периоде (относительный риск 1,5-2,0): (1) эпизоды ВТЭ в анамнезе; (2) антифосфолипидный синдром; (3) наследственная тромбофилия; (4) мужской пол; (5) остаточный тромбоз проксимальных вен. Дополнительным фактором риска рецидива ВТЭ у больных с ТЭЛА считают персистенцию дисфункции ПЖ, выявляемой при ЭхоКГ перед выпиской из стационара [318]. С другой стороны, отрицательный тест на Д-димер через 1 мес после отмены антагонистов витамина К указывает на более низкий риск развития рецидива ВТЭ (относительный риск 0,4) [319].

Пациенты с волчаночным антикоагулянтом, подтвержденным дефицитом протеинов С или S, гомозиготным фактором V Лейдена или гомозиготным состоянием по PTG20210A могут быть кандидатами на неопределенно длительную антикоагулянтную терапию после первичной ТЭЛА. У гетерозиготных носителей фактора V Лейдена или мутации G20210A протромбина польза более длительной антикоагулянтной терапии не

доказана.

При выборе длительности терапии необходимо учитывать не только риск рецидива, но и вероятность кровотечения. Факторами риска больших кровотечений при антикоагулянтной терапии являются следующие: (1) пожилой возраст, особенно более 75 лет; (2) желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, особенно не связанное с обратимой причиной; (3) некардиоэмболический инсульт в анамнезе; хронические заболевания почек или печени; (4) сопутствующая антитромбоцитарная терапия (по возможности, следует избегать); (5) другие острые или хронические заболевания; (6) неадекватный контроль коагуляции; (7) субоптимальное мониторирование антикоагулянтной терапии.

С учетом вышесказанного у больных с первичной ТЭЛА лечение пероральными антикоагулянтами продолжают в течение, по крайней мере, 3 мес. Затем следует взвесить риск и пользу более длительной терапии. Она рекомендуется пациентам с первым эпизодом идиопатического проксимального ТГВ или ТЭЛА и низким риском кровотечения, если больной настроен на лечение. Неопределенную по длительности терапию рекомендуется проводить большинству больных со вторым эпизодом идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

Рекомендации: длительная терапия	Класс ^а	Уровень ^б
• Если причиной ТЭЛА был преходящий (обратимый) фактор риска, лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется продолжать в течение 3 мес	I	A
• У пациентов с идиопатической ТЭЛА лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется продолжать в течение не менее 3 мес	I	A
• У пациентов с первым эпизодом идиопатической ТЭЛА и низким риском кровотечения, у которых может быть достигнута стабильная антикоагуляция, возможна длительная пероральная антикоагулянтная терапия	IIb	B
• Больным со вторым эпизодом идиопатической ТЭЛА рекомендуется длительная терапия	I	A
• У пациентов, получающих длительную антикоагулянтную терапию, необходимо регулярно оценивать риск/пользу продолжения лечения	I	C
• У пациентов с ТЭЛА и раком в течение первых 3-6 мес целесообразно применение НМГ; в дальнейшем антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К или НМГ продолжают в течение неопределенного срока или до излечения рака	IIa I	B C
• У пациентов с ТЭЛА дозу антагонистов витамина К или НМГ подбирают, чтобы поддерживать МНО на целевом уровне 2,5 (2,0-3,0) независимо от длительности лечения	I	A

^а класс рекомендаций, ^б уровень доказательности

В плацебо-контролируемых исследованиях установлены эффективность и безопасность длительной терапии пероральными антикоагулянтами в пониженных дозах у больных с идиопатическими ВТЭ [320], однако по эффективности они уступали, а по безопасности не отличались от стандартных доз антикоагулянтов [321]. Такой подход к лечению обоснован только в отдельных случаях.

Эффективность различной по длительности антикоагулянтной терапии в профилактике хронической тромбоэмболической легочной гипертензии не установлена.

Необходима разработка пероральных антикоагулянтов, которые можно было бы применять в течение длительного срока без мониторинга лабораторных показателей и коррекции дозы. В настоящее время изучается эффективность длительной терапии пероральными препаратами двух типов – селективным ингибитором тромбина дабигатраном и ингибиторами фактора Ха ривароксабаном и апиксабаном.

Венозные фильтры

Имплантацию фильтра в нижнюю полую вену для профилактики ТЭЛА предложил Труссо в 1868 г. Венозные фильтры появились в конце 60-х гг, а методика их чрескожного введения была разработана почти 30 лет назад [322]. Фильтры обычно устанавливают в нижнюю полую вену ниже ее соединения с почечной веной. Если в нижней полой вене выявлен тромб ниже почечных вен, то фильтр может быть имплантирован в более проксимальном участке сосуда.

Постоянные фильтры в нижней полой вене обеспечивают пожизненную профилактику ТЭЛА, однако они сопровождаются осложнениями, в том числе развитием повторного ТГВ и посттромботического синдрома.

При имплантации постоянных фильтров в нижнюю полую вену осложнения встречаются часто, однако они редко приводят к смерти [323]. Ранние осложнения, включая тромбоз в месте введения фильтра, развиваются у 10% пациентов. Поздние осложнения наблюдаются значительно чаще и включают в себя рецидивирующий ТГВ примерно у 20% пациентов и посттромботический синдром у 40% больных. В целом, окклюзия полой вены происходит примерно у 22% больных через 5 лет и 33% пациентов через 9 лет независимо от терапии антикоагулянтами и ее длительности [324-326]. Непостоянные фильтры удаляют через определенный срок. Подобные фильтры рекомендуется удалять не позднее, чем через 2 нед после имплантации. Однако временные фильтры часто оставляют в вене на более длительные сроки, а частота поздних осложнений, включая миграцию и тромбоз фильтра, достигает 10% [327]. Оценить истинное соотношение между риском и пользой применения фильтров

сложно, так как длительность наблюдения в большинстве исследований была недостаточной, а для диагностики ТЭЛА не применялись объективные методы. В одном рандомизированном исследовании 400 пациентов с ТГВ (\pm ТЭЛА) получали только антикоагулянт (нефракционированный гепарин или НМГ+пероральный антикоагулянт) или антикоагулянт в сочетании с имплантацией фильтра в нижнюю полую вену. В течение первых 12 дней частота ТЭЛА в этих двух группах составила 4,8% и 1,1%, соответственно ($p=0,03$). Однако через 2 года разница оказалась недостоверной. Несмотря на отсутствие разницы общей смертности через 12 дней (2,5% в каждой группе), ТЭЛА была причиной смерти у 4 из 5 больных, получавших только антикоагулянты, тогда как после имплантации фильтра случаев смерти от ТЭЛА не было [291]. К настоящему времени длительность наблюдения в этом исследовании достигла 8 лет [324]. Было выявлено снижение риска развития рецидивов ТЭЛА ценой увеличения частоты рецидивов ТГВ, однако имплантация постоянного фильтра в нижнюю полую вену не оказывала влияния на общую выживаемость.

В настоящее время систематическое применение венозных фильтров не рекомендуется. С другой стороны, они могут быть использованы при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагуляции и высокого риска рецидивов ВТЭ, например, непосредственно после нейрохирургических или других больших опе-

Рекомендации: венозные фильтры	Класс ^a	Уровень ^b
• Фильтр может быть имплантирован в нижнюю полую вену при наличии абсолютных противопоказаний к антикоагуляции и высокого риска рецидивов ВТЭ	IIb	B
• Широкое применение венозных фильтров у больных с ТЭЛА не рекомендуется	III	B

^a класс рекомендаций, ^b уровень доказательности

раций. Имплантация фильтра возможна также у беременных женщин, у которых развивается распространенный тромбоз в течение нескольких недель перед родами. Фильтр следует удалить, когда появится возможность назначения антикоагулянтов, однако оптимальная длительность их имплантации в проспективных рандомизированных исследованиях не установлена.

Эффективность венозных фильтров у пациентов с флотирующим тромбом в проксимальных венах нижних конечностей не доказана. В одном исследовании частота рецидивов ТЭЛА на фоне адекватной антикоагулянтной терапии у таких пациентов была низкой (3,3%) [328]. Планируемый тромболитический эффект является показанием к профилактической имплантации фильтра.

Особые проблемы

Беременность

Частота ТЭЛА во время беременности варьируется от 0,3 до 1 на 1000 родов [329]. ТЭЛА – ведущая причина смерти беременных женщин в развивающихся странах [330]. Риск ТЭЛА выше в послеродовом периоде, особенно после кесарева сечения. Клинические проявления ТЭЛА у беременных и небеременных женщин не различаются [331]. Однако во время беременности женщины часто жалуются на одышку, поэтому этот симптом следует интерпретировать осторожно, особенно если он изолирован, не резко выражен и появился не остро. РаО₂ во время беременности нормально. Однако брать артериальную кровь следует в вертикальном положении, так как РаО₂ в третьем триместре может быть ниже в положении лежа [332].

Диагноз ТЭЛА у беременных женщин

Воздействие ионизирующего излучения на плод при проведении исследований для исключения ТЭЛА во время беременности нежелательно. Однако этот риск в значительной степени нивелируется возможными последствиями недиагностированной ТЭЛА. Кроме того, неправильный диагноз ТЭЛА во время беременности подвергает плод и женщину опасностям, связанным с антикоагулянтной терапией. В связи с этим необходимо проводить исследования, чтобы установить точный диагноз.

Уровень Д-димера в плазме во время беременности увеличивается. В проспективном исследовании примерно у 50% женщин уровень Д-димера был нормальным в течение первых 20 нед беременности [85]. Нормальный уровень Д-димера позволяет исключить ТЭЛА у беременных женщин, как и у других пациентов с предполагаемой ТЭЛА. Следовательно, его необходимо измерять (хотя вероятность отрицательного результата ниже, чем у других пациентов с предполагаемой ТЭЛА), чтобы избежать нежелательного воздействия рентгеновских лучей на плод. При повышенном уровне Д-димера следует провести компрессионную эхографию нижних конечностей, так как по-

ложительные результаты последнего теста обосновывают применение антикоагулянтов и позволяют отказаться от исследований грудной клетки. Если результаты эхографии оказываются отрицательными, необходимо продолжать обследование для подтверждения диагноза.

Степень облучения плода при применении различных методов диагностики приведена в табл. 16. Предельной дозой облучения плода считают 50 mSv (50000 µGy) [333]. При применении всех методов степень облучения плода значительно ниже указанного уровня. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что при КТ грудной клетки в первом или втором триместрах доза облучения плода ниже, чем при перфузионной сцинтиграфии легких [334], что позволяет рекомендовать применение первого метода. Однако использование перфузионной сцинтиграфии легких также обоснованно. Ее диагностическая точность у беременных женщин была высокой (75%), а в ретроспективных исследованиях исходы у женщин, которым не назначали лечения из-за отрицательных результатов сканирования легких, были благоприятными [331]. Перфузионная сцинтиграфия и КТ сопровождаются сопоставимым облучением ткани молочных желез. Вентиляционная фаза не позволяет получить достаточную информацию, обосновывающую дополнительное облучение. Если перфузионная сцинтиграфия легких не позволяет установить диагноз, то КТ имеет преимущества перед легочной ангиографией, так как последняя сопровождается значительно более высоким облучением (2,2-3,7 mSv) [333].

Лечение ТЭЛА у беременных

Для лечения ТЭЛА у беременных женщин применяют нефракционированный гепарин или НМГ, которые не проникают через плаценту и почти не поступают в грудное молоко. Накапливается все больше данных, подтверждающих безопасность НМГ во время беременности [335,336], а их применение рекомендуется в нескольких руководствах [337,338]. НМГ следует назначать в дозах, подобранных по массе тела. Коррекция дозы

Таблица 16. Расчетное облучение плода при проведении исследований для диагностики ТЭЛА [333,334]

Методы	µGy	mSv
Рентгенография грудной клетки	<10	0,01
Перфузионная сцинтиграфия легких с Tc-99m альбумином (1-2 mCi)	60-120	0,06-0,12
Вентиляционная сцинтиграфия легких	200	0,2
КТ-ангиография		
Первый триместр	3-20	0,003-0,02
Второй триместр	8-77	0,008-0,08
Третий триместр	51-130	0,051-0,13
Легочная ангиография через бедренный доступ	2210-3740	2,2-3,7
Легочная ангиография через плечевой доступ	<500	<0,5

на основании мониторинга Ха-активности может быть обоснованной у женщин с очень высокой или низкой массой тела или пациенток с заболеваниями почек, а также в других случаях, когда это представляется необходимым. Лечение гепарином следует продолжать до конца беременности. Фондапаринукс у беременных женщин не изучался, поэтому его нельзя применять в этой ситуации. Антагонисты витамина К проникают через плаценту и могут вызвать пороки у плода в первом триместре [339]. Лечение пероральными антикоагулянтами в третьем триместре может привести к кровотечению у плода или новорожденного, а также отслойке плаценты. Применение варфарина в любом триместре беременности может сопровождаться пороками развития ЦНС. Хотя некоторые эксперты рекомендуют осторожное применение варфарина во втором триместре беременности (по аналогии со схемой лечения беременных женщин с механическими протезами клапанов сердца) [340], этой практики следует, по возможности, избегать. Особое внимание следует уделять ведению родовой деятельности. Эпидуральная анестезия возможна только в том случае, если НМГ были отменены, по крайней мере, за 12 ч до пункции. Лечение можно возобновить через 12-24 ч после удаления эпидурального катетера. В любом случае рекомендуется сотрудничество акушера, анестезиолога и лечащего врача.

После родов гепарин может быть заменен пероральными антикоагулянтами. Антикоагулянтную терапию следует продолжать в течение, по крайней мере, 3 мес после родов. Антагонисты витамина К можно применять во время кормления грудью.

Опубликованы результаты применения тромболитических средств у 36 беременных женщин; в трети случаев показанием служила массивная ТЭЛА [341]. Чаще всего вводили стрептокиназу. Стрептокиназа, а возможно и другие тромболитики, не проникают через плаценту. Однако общая частота кровотечений у женщин (в основном генитальных) составила около 8%. Этот риск считается приемлемым с учетом высокой смертности больных с массивной ТЭЛА, получающих только гепарин. Перед родами тромболитики следует вводить только в исключительно тяжелых случаях, если невозможна немедленная эмболектомия. Показания к имплантации фильтров в нижнюю полую вену у беременных женщин сходны с таковыми у других пациентов с ТЭЛА.

Таким образом, у беременных женщин с подозрением на ТЭЛА необходимо установить точный диагноз, учитывая необходимость в длительном лечении гепарином. Могут быть использованы все методы диагностики, включая КТ, так как они не представляют большой угрозы для плода. При подтвержденной ТЭЛА рекомендуется введение НМГ. Антагонисты витамина К не следует назначать в первом и третьем триместрах бе-

ременности, однако с осторожностью они могут быть использованы во втором триместре. Антикоагулянтную терапию следует продолжать в течение, по крайней мере, 3 мес после родов.

Злокачественные опухоли

Связь между ТЭЛА и злокачественными опухолями убедительно доказана. Исследования показали, что у больных с идиопатической ТЭЛА рак в течение 5-10 лет развивается примерно в 10% случаев [342-344].

Риск тромбоза у больных раком примерно в 4 раза выше, чем в общей популяции. На фоне химиотерапии этот риск увеличивается в 6,7 раза [345]. Применение ряда противоопухолевых средств, а также других лекарственных препаратов, которые используются в онкологии, сопровождается повышенным риском развития ВТЭ. Комбинация гормональной и химической терапии, по-видимому, проявляет синергизм в отношении тромбоза у больных раком [346]. Лечение антиангиогенными средствами, такими как талидомид, также часто осложняется тромбозом [347,348].

У больных раком и ВТЭ риск рецидивирующих ВТЭ и больших кровотечений во время антикоагулянтной терапии выше, чем у пациентов без злокачественных опухолей [315,316]. Этот риск ассоциируется с распространенностью рака.

Целесообразность применения более или менее сложных визуализирующих методов (эхографии, эндоскопии желудочно-кишечного тракта, КТ, МРТ) для исключения рака у пациентов с так называемой идиопатической ТЭЛА остается спорным [76,82,349,350]. Большинство авторов считают показанным активное обследование только в том случае, если анамнез и физические данные, анализ крови и рентгенография грудной клетки позволяют заподозрить рак [351-353].

Связь между раком и активацией свертывания крови известна еще со времен Труссо. Гиперкоагуляция, которую часто выявляют у больных злокачественными опухолями, не только является важным фактором риска тромбоза, но и играет роль в прогрессировании и метастазировании опухоли. Гепарины и другие антикоагулянты обладают определенной противоопухолевой активностью [354,355]. Результаты рандомизированного исследования [307], продемонстрировавшего положительное влияние НМГ на биологию опухоли, дополнительно подтвердили эту концепцию, которая продолжает активно изучаться.

Опубликованы результаты нескольких исследований, показавших более высокую эффективность НМГ по сравнению с производными кумарина. В исследовании CLOT [306] лечение дальтепарином по сравнению с пероральными антикоагулянтами сопровождалось улучшением прогноза у больных с солидными опухолями, у которых отсутствовали метастазы на мо-

мент ВТЭ. В исследовании FAMOUS [307] улучшение выживаемости было выявлено только в подгруппе пациентов с более благоприятным прогнозом, но не у больных с распространенным раком. Все исследования подтверждают безопасность НМГ у больных раком. Предполагается, что они более безопасны, чем пероральные антикоагулянты. У больных с ТЭЛА и раком лечение НМГ следует продолжать в течение 3-6 мес. Затем антикоагулянтную терапию антагонистами витамина К или НМГ проводят в течение неопределенно длительного срока или до излечения рака.

Таким образом, рак – это основной фактор риска развития и рецидивирования ВТЭ. Однако тщательное обследование для исключения рака у пациентов с первым эпизодом идиопатической ТЭЛА не рекомендуется. У больных раком и подтвержденной ТЭЛА лечение НМГ продолжают в течение 3-6 мес. Антикоагулянтную терапию необходимо проводить в течение неопределенно длительного срока или до излечения рака.

Тромбы в правых камерах сердца

У больных с ТЭЛА при ЭхоКГ нередко обнаруживают тромбы в правых камерах сердца. У таких пациентов ниже системное АД, выше частота артериальной гипертензии, выше ЧСС и чаще встречается гипокинезия ПЖ [157, 159]. Эти данные объясняют высокую частоту тромбов в правых камерах сердца (7-18%) у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии [156, 305, 356]. В целом частота тромбоза правых камер сердца у больных с ТЭЛА ниже 4% и, вероятно, не позволяет рекомендовать применение ЭхоКГ с целью скрининга при стабильном состоянии пациента [159].

У больных с ТЭЛА наличие тромбов, особенно подвижных, в правых камерах сердца сопровождается повышенным риском ранней смертности [159, 304, 305, 357]. Остается неясным, являются ли тромбы в правых камерах сердца независимым фактором риска смерти. Однако их наличие следует считать угрожающим жизни состоянием, ассоциирующимся с высоким риском рецидива ТЭЛА. У больных с подвижными тромбами в правых камерах сердца смертность без лечения достигала 80-100% [304, 358]. Оптимальное лечение таких больных остается спорным. В регистре ICOPER предпочтительным методом лечения был тромболитизис, однако смертность превышала 20% [159]. Напротив, недавно были опубликованы прекрасные результаты лечения 16 пациентов, у которых 50, 75 и 100% тромбов в правых камерах сердца исчезли в течение 2, 12 и 24 ч после введения тромболитиков, соответственно [157]. Все пациенты были живы через 30 дней, хотя исчезновение тромбов было, скорее всего, следствием эмболизации в легочный кровоток, а не ли-

зиса in situ. Однако нельзя исключить возможность системной ошибки, связанной с более частой публикацией положительных результатов исследований, а имеющиеся данные не позволяют сравнить выживаемость после тромболитической терапии и хирургического вмешательства.

Применение только гепарина представляется недостаточным даже у пациентов со стабильным клиническим состоянием [159, 304, 357]. Возможными методами лечения считают хирургическую или катетерную эмболэктомию, однако клинические данные очень ограничены. Хирургическая эмболэктомия может быть методом выбора при проникновении тромбов из правых камер сердца через овальное отверстие в межпредсердной перегородке [359], хотя были опубликованы и хорошие результаты медикаментозной терапии [359, 360].

Независимо от выбранного метода лечения, его необходимо начинать немедленно. Если наличие подвижных тромбов в правых камерах сердца при ЭхоКГ не вызывает сомнения, дополнительные исследования не требуются.

Таким образом, тромбы в правых камерах сердца, особенно подвижные, т.е. поступившие из системных вен, ассоциируются со значительным увеличением ранней смерти у больных с острой ТЭЛА. В таких случаях необходимо неотложное лечение, хотя методы выбора остаются спорными, учитывая отсутствие контролируемых исследований. Эффективными методами считают тромболитизис и эмболэктомию; сама по себе антикоагуляция менее эффективна.

Тромбоцитопения, индуцированная гепарином

Тромбоцитопения – потенциально серьезное осложнение лечения гепарином. Иммуноопосредованную гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) называют тромбоцитопенией II типа, отличая ее от других форм тромбоцитопении, не связанных с иммунными нарушениями и характеризующихся более благоприятным течением. В основе ГИТ лежит образование IgG против комплекса тромбоцитарного фактора 4 с гепарином [361, 362]. ГИТ II типа обычно развивается через 5-14 дней после начала лечения гепарином или раньше в случае его повторного назначения. Несмотря на умеренное или резкое снижение числа тромбоцитов, у больных с ГИТ наблюдается высокий риск венозных и артериальных тромбозов.

Несколько факторов оказывают влияние на частоту ГИТ: тип гепарина (нефракционированный > НМГ > фондапаринукс), особенности пациента (риск выше у хирургических больных) и пол (женщины > мужчины). Частота ГИТ варьируется от 1 до 3% у больных, получающих нефракционированный гепарин, и составляет около 1% при лечении НМГ. Однако результаты

мета-анализа не подтвердили более низкую частоту ГИТ у пациентов с ВТЭ, получавших НМГ, по сравнению с больными, которым проводилось лечение нефракционированным гепарином [363]. ГИТ II типа развивается примерно у 2% больных, которым проводятся операции на сердце или органах грудной клетки в условиях искусственного кровообращения [361, 364].

ГИТ II типа следует подозревать у всех пациентов с исходно нормальным числом тромбоцитов, у которых оно снижается до менее 100 000 в мм³ или, по крайней мере, на 50%. Для подтверждения диагноза ГИТ II типа следует исключить другие причины тромбоцитопении и провести специальные иммунологические исследования [362].

При подозрении на ГИТ II типа необходимо отменить гепарин и перевести пациента на альтернативный препарат (если необходима антикоагуляция) до тех пор, пока число тромбоцитов не превысит 100 000 в мм³. Прямые ингибиторы тромбина, такие как лепирудин и аргатробан, - эффективные средства лечения осложнений ГИТ [365]. Изолированное применение пероральных антикоагулянтов противопоказано в острую фазу этого состояния, однако возможно для длительного лечения тромбоземболических осложнений.

При лечении фондапаринуксом подтвержденные случаи ГИТ не описаны [366]. В отдельных случаях его применяли для лечения ГИТ II типа.

Таким образом, ГИТ – угрожающее жизни иммунологическое осложнение терапии гепарином. Мониторинг числа тромбоцитов при лечении гепарином имеет большое значение для раннего выявления ГИТ. В случае ее развития необходимо отменить гепарин и назначить альтернативные антикоагулянтные средства.

Хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия

Хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – это сравнительно редкое осложнение ТЭЛА [367]. У таких пациентов эмболы, находящиеся в легочных артериях, в течение нескольких месяцев или лет заменяются фиброзной тканью, которая прорастает в интиму и медию легочных артерий. Фиброз может распространяться на сегментарные и субсегментарные ветви легочных артерий. Возможны частичная реканализация или полная окклюзия пораженных сосудов.

Хроническая обструкция легочных сосудов приводит к нарастающему увеличению их сопротивления и в конечном итоге – к развитию правожелудочковой недостаточности [274]. На ранней стадии заболевание часто протекает бессимптомно, однако в дальнейшем появляются нарастающие одышка и гипоксемия. На позднем этапе могут наблюдаться все признаки раз-

вернутой правожелудочковой недостаточности. ХТЭЛГ следует подозревать у каждого пациента с легочной гипертензией [368]. С целью диагностики проводят ЭхоКГ, перфузионную сцинтиграфию, КТ, катетеризацию правых камер сердца и ангиографию легких [369]. Цель медикаментозной терапии – лечение правожелудочковой недостаточности и снижение сопротивления легочных артерий. Предварительные данные продемонстрировали улучшение гемодинамики и/или функционального состояния при применении аналогов простаглицина, антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Однако эффективность любой медикаментозной терапии ограничена, учитывая морфологический субстрат обструкции легочных артерий. Кандидатами на медикаментозное лечение ХТЭЛГ являются неоперабельные пациенты и больные, у которых хирургическое вмешательство не привело к улучшению гемодинамики.

Легочная тромбоземболическая гипертензия была впервые выполнена в 1957 г. В последующие годы ее достаточно часто применяли для лечения ХТЭЛГ. Показания к этой операции были предложены в рекомендациях Американской коллегии торакальных врачей [370]: (1) функциональный класс III-IV по NYHA; (2) сопротивление легочных сосудов более 300 дин/с/см⁵; (3) доступные тромбы в главной, доленой или сегментарных легочных артериях; (4) отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний.

Для удаления тромба необходимо проводить эндартерэктомию, а не просто эмболэктомию [371]. Поэтому операция проводится в условиях искусственного кровообращения, глубокой гипотермии и полной остановки циркуляции. Во время вмешательства производят разрез основных легочных артерий и определяют уровень эндартерэктомии. Затем производят иссечение с помощью специальных диссекторов до сегментарных и иногда субсегментарных ветвей каждой доленой артерии [372].

Больных с ХТЭЛГ разделяют на 4 группы в зависимости от локализации и типа поражения, выявленно-го во время операции [373]. Тип 1 характеризуется наличием свежего тромба в главных доленых легочных артериях, тип 2 – утолщением и фиброзом интимы проксимальных сегментарных артерий, тип 3 – поражением только дистальных сегментарных артерий и тип 4 – поражением дистальных артериол без видимых тромбов.

Периоперационная смертность связана с тяжестью болезни. Летальность составляла 4% у больных с сопротивлением легочных сосудов менее 900 дин/с/см⁵ и 20% у пациентов с сопротивлением легочных сосудов более 1 200 дин/с/см⁵. Функциональные результаты успешной легочной тромбоземболической гипертензии прекрасны и обычно не ухудшаются в поздние сроки [374, 375]. Трехлетняя выживаемость составляет око-

ло 80% [376]. Хотя 2-летняя частота ХТЭЛГ после ТЭЛА составляла 3,8% [377], дать рекомендации по поводу скрининга этого состояния не представляется возможным.

Таким образом, ХТЭЛГ – тяжелое, хотя и редкое осложнение ТЭЛА. Легочная эндартерэктомия приводит к прекрасным результатам и считается методом выбора в лечении этого состояния. В клинических исследованиях у больных, у которых оперативное лечение невозможно или неэффективно, изучаются лекарственные средства, оказывающие влияние на легочный кровоток.

Нетромботическая легочная эмболия

Септическая эмболия

Септическая эмболия в легочные артерии наблюдается относительно редко. Она чаще всего развивается у больных эндокардитом трикуспидального клапана, в основном у наркоманов [378], а также у пациентов с инфицированными катетерами и водителями ритма [379], периферическим септическим тромбофлебитом и реципиентов органов [380]. Характерные симптомы – лихорадка, кашель и кровохарканье. Антибиотикотерапия обычно эффективна, хотя иногда необходимо хирургическое удаление источника эмболии [381].

Внутрисосудистые инородные тела

Различные инородные тела в сосудах могут попасть в легочные артерии. К ним относятся части катетеров или фильтров [382-384], а также компоненты эндovasкулярных стентов. Инородные тела обнаруживают в легочных артериях, правых камерах сердца и полых венах [385]. Их обычно удается удалить через сосудистый доступ [386,387].

Жировая эмболия

Синдром жировой эмболии – сочетание дыхательных, гематологических, неврологических и кожных симптомов, которые ассоциируются с травмой и рядом хирургических и терапевтических состояний. Частота этого синдрома невелика (<1%), хотя эмболизацию жиров костного мозга считают практически неизбежным последствием перелома длинных костей [388]. Клинические проявления могут включать в себя фульминантные эмболии легочных и системных сосудов, правожелудочковую недостаточность и сердечно-сосудистый коллапс [389]. Однако чаще отмечается постепенное развитие симптомов, а гипоксемия, неврологические проявления, лихорадка и петехиальная сыпь появляются через 12-36 ч после травмы [390]. Жировая эмболия встречается при многих других состояниях [388], таких как липосакция [391], инфузии липидов и пропофола [392], а также у больных нек-

розом гепатоцитов и ожирением печени [393].

Патогенез жировой эмболии до конца не изучен [394]. Лечение симптоматическое [388].

Воздушная эмболия

Воздушная эмболия развивается при попадании воздуха (или другого газа) из окружающей среды, например, во время операции, в вены или артерии с развитием системных эффектов [395]. Риск осложнений и смерти прямо связан с объемом и скоростью поступления воздуха. У взрослых летальный объем составлял 200-300 мл, или 3-5 мл/кг [396] со скоростью 100 мл/с [397].

Основное осложнение венозной воздушной эмболии – обструкция выносящего тракта ПЖ или легочных артериол смесью пузырьков воздуха и сгустков фибрина, образующихся в сердце. В результате развивается недостаточность сердечно-сосудистой системы. Главные цели лечения – профилактика дальнейшего поступления воздуха, уменьшение объема поступившего воздуха и гемодинамическая поддержка [395].

При подозрении на воздушную эмболию пациента следует уложить на левый бок с опущенной головой. Иногда для удаления больших пузырьков воздуха проводят интраоперационную игловую аспирацию [394,395].

В сериях случаев продемонстрирована потенциальная польза гипербарической оксигенации, особенно при наличии эмболии в церебральные артерии.

Эмболия амниотической жидкостью

Эмболия амниотической жидкостью – редкое, но катастрофическое осложнение беременности. Частота составляет 1 на 8000 - 80000 беременностей. Эмболия сопровождается высокой материнской и фетальной смертностью (80% и 40%, соответственно). Клинические проявления варьируются от небольшой дисфункции органа до коагулопатии, сердечно-сосудистого коллапса и смерти.

Эмболия развивается при попадании амниотической жидкости в кровь через небольшие разрывы маточных вен во время нормальных родов. При этом развиваются одышка, цианоз и шок, а затем сердечно-легочный коллапс и тяжелый отек легких. Патогенез эмболии недостаточно изучен. Диагноз устанавливают методом исключения, а лечение симптоматическое [398].

Эмболия тальком

Многие вещества, такие как магнезия трисиликат (тальк), крахмал и целлюлоза, применяются в качестве наполнителей при производстве лекарственных средств. Некоторые препараты, предназначенные для приема внутрь, в том числе амфетамин, метилфенидат, гидроморфин и декстропропоксифен, наркоманы растворяют и вводят внутривенно. Частицы наполнителей

могут попасть в легочные сосуды и вызвать тромбоз и образование внутрисосудистых гранулем.

Опухолевая эмболия

Опухолевые эмболии на аутопсии обнаруживают в 26% случаев, однако их значительно реже диагностируют до смерти [399]. Опухолевая эмболия легочных артерий рентгенологически имитирует пневмонию, туберкулез или интерстициальную болезнь легких. Внутрисердечные источники опухолевой эмболии легочных артерий могут быть выявлены с помощью визуализирующих методов. По данным Капе и соавт., основными причинами микроскопических эмболий, сопровождающихся одышкой, были рак простаты и молочной железы, а также гепатома, рак желудка и поджелудочной железы [400]. Подходы к лечению этого состояния мало изучены, так как диагноз обычно устанавливают на вскрытии. Однако имеются сообщения об ограниченной эффективности химиотерапии.

Редкие причины

Имеются отдельные сообщения о нетромботической эмболии легочной артерии хлопком, гидатидами, йодированным маслом, ртутью и цементом (полиметилметакрилатом).

Таким образом, нетромботическая эмболия легочных артерий не является отдельным клиническим синдромом. Она может быть следствием попадания в легочные сосуды различных веществ и сопровождаться переменными клиническими проявлениями, что затрудняет диагностику. За исключением тяжелой воздушной и жировой эмболии, гемодинамические последствия нетромботической эмболии обычно не выражены. Лечение, в основном, симптоматическое. Оно зависит от типа эмбола и тяжести состояния.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте Европейского общества кардиологов
<http://www.escardio.org>
или запросить в издательстве по адресу rpc@sticom.ru