

УДК 616.131-005.6/.7-085

НЕТЯЖЕНКО В.З., ПЛЕНОВА О.М., ГАВРИЛЮК О.П., ТАРАНЧУК В.В.
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ: СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ

Діагностика тромбоемболії легеневої артерії

Загальновідомо, що швидка та коректна діагностика тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) є наріжним каменем ведення хворих із цією патологією, оскільки чим раніше встановлений діагноз, тим більш ефективним може виявитись лікування.

Оскільки тяжкість симптоматики при ТЕЛА пов'язана з величиною, локалізацією та поширенням тромбозу в гілках легеневої артерії, практично всі діагностичні заходи при цій патології спрямовані на виявлення самих тромбів або таких змін коагуляційної системи, які б чітко підтверджували наявність тромботичного стану.

Останнім часом одним із найбільш цінних із точки зору діагностики тромбозу методом вважається визначення у крові вмісту D-димерів.

Для кращого розуміння діагностичного значення цього тесту слід звернутися до патофізіології фібриноутворення. Як відомо, процес перетворення фібриногену на фібрин відбувається в 3 етапи:

- на I етапі під дією тромбіну від фібриногену відщеплюються по два фібринопептиди А та В, утворюючи фібрин-мономер;

- наступний етап характеризується полімеризацією мономерних молекул фібрину, які шляхом поєднання одна з одною «бік у бік» та «кінець у кінець», формують сітку так званого розчинного фібрину;

- на останньому етапі цей фібрин стабілізується під впливом XIIIа фактора згортання крові, який каталізує утворення ковалентних зв'язків між ланцюжками двох сусідніх мономерних молекул фібрину, із яких і формуються D-димери та надалі утворюється нерозчинний фібрин-полімер.

Цей фібрин, який є кінцевим продуктом згортання крові, виступає субстратом для плазміну — основного ферменту фібринолізу, що викликає послідовне асиметричне його розщеплення. При розщепленні зшитих фактором XIIIа волокон фібрину утворюються D-димери та, меншою мірою, тримери (оскільки плазмін не здатний розрізати утворений ковалентний зв'язок між ланцюжками).

У крові здорових людей концентрація D-димерів не перевищує 500 нг FEU (фібриноген-

еквівалентних одиниць)/мл. Надлишок свідчить про активацію фібринолізу, якій передують посилення коагуляції з надмірним утворенням нерозчинного фібрину.

При ТЕЛА визначення D-димерів характеризується високою чутливістю (96–99 %), проте низькою специфічністю (не більше 50 %). Цей метод дослідження має високу негативну діагностичну цінність, тобто дозволяє вірогідно виключити у пацієнта ТЕЛА при нормальному вмісті D-димерів (< 500 мкг/л). Однак підвищення рівня D-димерів може бути обумовлене й іншими причинами, пов'язаними з активним тромбоутворенням — сепсисом, гострим інфарктом міокарда, злоякісними пухлинами, запаленням, оперативними втручаннями, деякими системними захворюваннями, вагітністю тощо (незначне зростання рівня D-димерів може спостерігатись також у літньому віці). Отже, при виявленні підвищеної концентрації D-димерів пацієнту потрібне дообстеження для підтвердження наявності тромбу в легених судинах. Проте початок діагностичного алгоритму саме з визначення D-димерів дозволяє вже на цьому етапі виключити ТЕЛА без подальшого обстеження у третини хворих. Слід зазначити, що у багатьох пацієнтів після перенесеної ТЕЛА рівень D-димеру залишається підвищеним упродовж кількох місяців, незважаючи на антикоагулянтну терапію. Тому при рецидивуючій ТЕЛА підвищення рівня D-димерів не можна розглядати як маркер повторного тромбоутворення, хоча нормальне значення показника дозволяє виключити рецидив захворювання (чутливість близько 100 %).

Електрокардіографія. До ЕКГ-ознак ТЕЛА належать такі:

- синдром Мак-Джина — Уайта, що спостерігається в 60–70 % випадків та включає так звану триаду $S_1-Q_{III}-T_{III}$ (негативний зубець): появу зубця Q в III стандартному відведенні з одночасним збільшенням амплітуди зубця S у I стандартному відведенні та інверсією зубця T у III стандартному відведенні;

© Нетяженко В.З., Пленова О.М., Гаврилюк О.П., Таранчук В.В., 2013

© «Медицина невідкладних станів», 2013

© Заславський О.Ю., 2013

- поява негативних симетричних зубців Т у відведеннях V_1-V_3 ;
- підйом (елевація) сегмента ST у відведеннях III, aVF, V_1-V_3 ;
- поява блокади правої ніжки пучка Гіса;
- зміни зубця Р за типом R-pulmonale;
- зміщення перехідної зони вліво до відведень V_5-V_6 ;
- синусова тахікардія та/або інші порушення ритму (фібриляція/тріпотіння передсердь, екstrasистолія).

Важливо зазначити, що у 20–25 % хворих із ТЕЛА зміни на ЕКГ можуть бути відсутніми. Характерна швидка динаміка ЕКГ — вже через 48 годин ЕКГ може набувати початкової форми. Вказані ЕКГ-ознаки не є гостро специфічними для ТЕЛА, вони можуть реєструватися при захворюваннях, що супроводжуються гострим гемодинамічним перенавантаженням правого шлуночка іншої етіології.

Проведення рентгенографії органів грудної клітки для виявлення ТЕЛА на сьогодні вважається малоінформативним. Більшість ознак є непостійними та малоспецифічними. Проте цей метод діагностики залишається досить поширеним та доступним при підозрі на легеневу патологію. До найбільш поширених рентгенографічних ознак ТЕЛА належать:

I. Високе і малорухоме стояння куполу діафрагми в ділянці пошкодження легені (ця ознака має місце в 40 % випадків, виникає внаслідок зменшення легеневого об'єму в результаті появи ателектазів і запальних інфільтратів).

II. Збідніння легеневого малюнку (симптом Вестермарка) — більш специфічна, проте відносно рідкісна ознака ТЕЛА (5 % випадків, рис. 1).

III. Дископодібні ателектази.

IV. Інфільтрати легеневої тканини (характерно для інфарктної пневмонії).

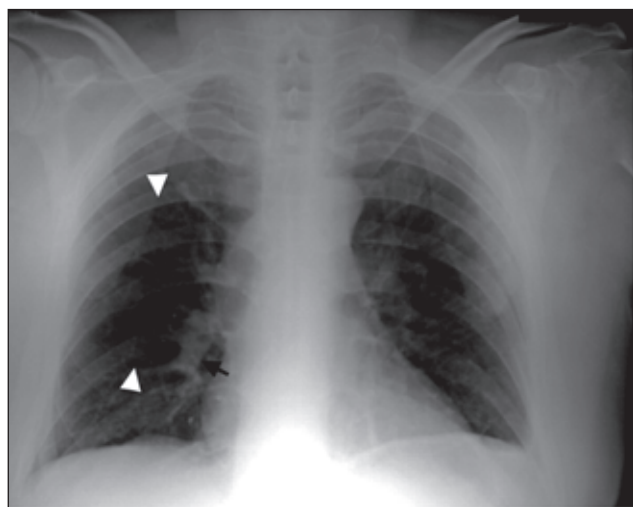


Рисунок 1. Симптом Westermarck: фокальне збіднення судинного рисунку правої легені (ділянка між білими стрілками). Діагностичне значення збільшується за умови виявлення вибухання правої низхідної легеневої артерії (позначено чорною стрілкою) — симптом Palla

V. Симптом Хемптона — клиноподібне затемнення легеневого поля, основою повернене до плеври (рис. 2).

VI. Розширення тіні верхньої порожнистої вени внаслідок підвищення тиску наповнення правих відділів серця.

VII. Збільшення розмірів легеневої артерії — вибухання другої дуги (легеневого конусу) по лівому контуру серцевої тіні (ознака Fleischner).

VIII. Кардіомегалія (збільшення кардіоторакального індексу $> 0,5$).

Дані ЕКГ та рентгенологічного дослідження органів грудної клітки мають вирішальне значення для виключення інфаркту міокарда, пневмонії, пневмотораксу, перитоніту.

До чутливих та інформативних методів виявлення ТЕЛА належить ехокардіографія. ЕхоКГ зараз розглядається як один із першочергових методів діагностики для пацієнтів високого ризику, у хворих же невисокого ризику ЕхоКГ, як і рівень D-димерів, виконує роль «сортувального» методу обстеження: вона вірогідно дозволяє виключити діагноз ТЕЛА і своєчасно направити діагностичний пошук в іншому напрямі. Однак у нестабільних пацієнтів високого ризику, яким неможливо підтвердити діагноз такими методами обстеження, як комп'ютерна томографія чи вентиляційно-перфузійна скінтиграфія, позитивні результати ЕхоКГ можуть розцінюватись як непрямий доказ ТЕЛА, що дає можливість терміново розпочати специфічне лікування; але після стабілізації стану такі пацієнти підлягають дообстеженню для остаточного підтвердження діагнозу. Якщо це можливо, у деяких хворих рекомендується проведення трансезофагеальної ЕхоКГ, яка дозволяє безпосередньо візуалізувати тромби в легневих судинах.

До основних ЕхоКГ-критеріїв ТЕЛА найчастіше зараховують ознаки перенавантаження правого шлу-



Рисунок 2. Клиноподібне затемнення, основою обернене до парієтальної плеври

ночка, симптоми Мак-Коннела та «60/60» (ці симптоми вважають більш специфічними для ТЕЛА).

Про перевантаження правого шлуночка можна говорити за наявності двох із наступних ознак:

1) розширення правого шлуночка (у парастернальній позиції > 30 мм або відношення розмірів правого шлуночка до лівого > 1);

2) наявність тромбів у правих відділах серця;

3) систолічне сплюснення міжшлуночкової перегородки з парадоксальним її рухом;

4) легенева гіпертензія (час прискорення потоку у стовбурі легеневої артерії < 90 мс або градієнт трикуспідальної недостатності > 30 мм рт.ст. за відсутності гіпертрофії правого шлуночка);

5) відсутність/зменшення інспіраторного спадіння нижньої порожнистої вени.

Відсутність ознак перевантаження правого шлуночка у хворих у стані шоку або при вираженій артеріальній гіпотензії практично виключає ТЕЛА як причину нестабільної гемодинаміки.

Про наявність ознаки «60/60» говорять, коли час прискорення потоку в стовбурі легеневої артерії становить < 60 мс при градієнті регургітації на тристулковому клапані ≤ 60 мм рт.ст.

Симптом Мак-Коннела включає нормокінез та/або гіперкінез верхівкового сегмента вільної стінки правого шлуночка за наявності гіпо-/акінезії інших його відділів. Але слід пам'ятати, що гіпо-/акінезія стінки правого шлуночка може виникнути внаслідок його інфаркту. Для уникнення хибної діагностики ТЕЛА особливу увагу в цих випадках слід звертати на ознаки перевантаження правого шлуночка тиском.

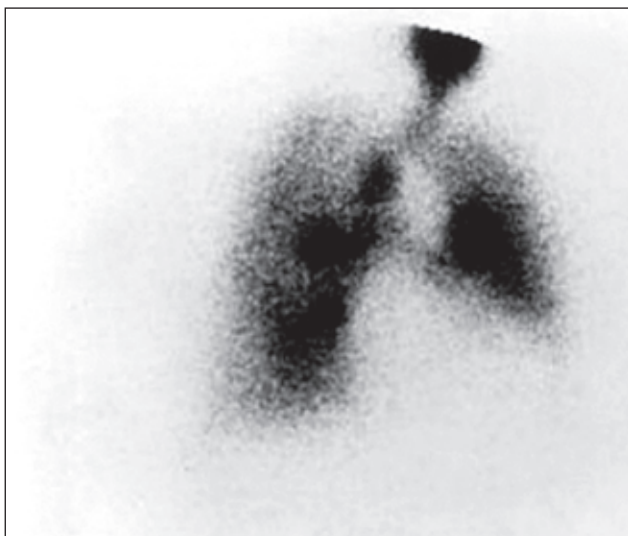
При ЕхоКГ може виявлятися перикардіальний випіт, шунтування крові справа наліво через відкрите foramen ovale. Крім того, цей метод обстеження є досить інформативним для диференціальної діагностики ТЕЛА з іншими причинами

нестабільної гемодинаміки, як то тампонадою, гострою клапанною патологією, гострим інфарктом міокарда та ін.

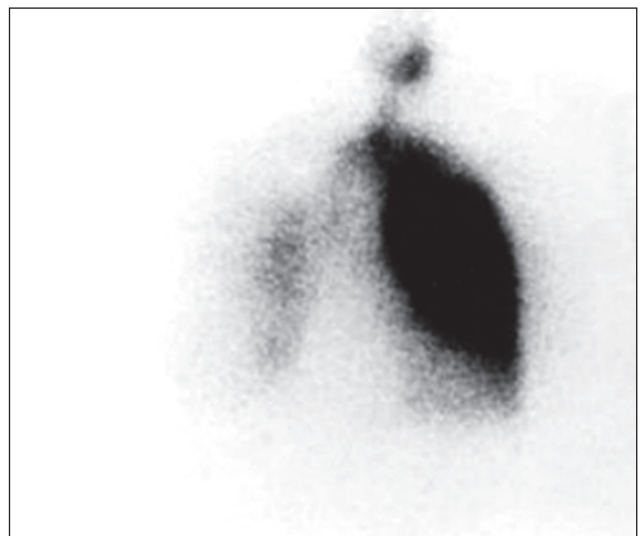
Вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія вважається достатньо інформативним діагностичним тестом при підозрі на ТЕЛА. Принцип методу заснований на внутрішньовенному введенні мічених технієм-99 макроагрегатів альбуміну, які, осідаючи у дрібних легневих капілярах, дозволяють оцінити перфузію легень на клітинному рівні. При обструкції гілок легеневої артерії мічені частинки надходять в них не будуть, ці ділянки на відповідних зображеннях залишаться «холодними». Перфузійне сканування доповнюється вентиляційною фазою дослідження, для якої використовуються ізотопи ксенону-133, аерозолі з технієм-99 та ін. Найбільш вірогідною ознакою ТЕЛА є наявність вираженого локального зниження перфузії ділянки легень за відсутності в ній значних вентиляційних розладів і змін на звичайній рентгенограмі (вентиляційно-перфузійна дисоціація). Згідно з критеріями PIOPED (Prospective Investigation on Pulmonary Embolism Diagnosis), результати проведення сцинтиграфії легень розподіляють на 4 категорії: нормальний, низький, середній та високий ступінь ймовірності ТЕЛА.

При негативних результатах сцинтиграфії у пацієнтів із низькою ймовірністю ТЕЛА можна виключити діагноз тромбоемболії. Позитивні результати сканування у пацієнтів із високою ймовірністю ТЕЛА підтверджують діагноз, проте в пацієнтів із низькою вірогідністю ТЕЛА для підтвердження діагнозу може виникати необхідність у додаткових методах обстеження.

Останнім часом у діагностиці ТЕЛА широко застосовується **спіральна комп'ютерна томографія** з внутрішньовенним введенням рентген-контрастного препарату (КТ-ангіографія). Порівняно



Вентиляційна фаза



Перфузійна фаза

Рисунок 3. Вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія легень хворого на ТЕЛА (вентиляційна фаза — аерозоль із ^{99m}Tc , перфузійна фаза — макроагрегати альбуміну з ^{99m}Tc). Вентиляційна сцинтиграма без змін. На перфузійній сцинтиграмі відмічається практично повна відсутність перфузії правої легені

з ангіопульмонографією виконання КТ за методикою проведення та затратами є більш простим, а за інформативністю — принаймні не поступається селективній ангіопульмонографії. Чутливість та специфічність односпіральної КТ становлять близько 70 та 90 % відповідно, проте впровадження в клінічну практику мультиспіральної КТ (МСКТ) із високою просторовою і часовою розподільною здатністю та якісним артеріальним заповненням дозволило підвищити ці значення до 83 та 96 % (за даними дослідження PIOPED II), вивівши МСКТ-ангіографію на рівень методу вибору для відображення легеневого артеріального русла при підозрі на ТЕЛА. При цьому легеневі артерії візуалізуються до найвіддаленіших дистальних ділянок судинного русла. Негативний результат МСКТ необхідно оцінювати з урахуванням клінічної ймовірності діагнозу. Так, у хворих із низькою та помірною клінічною вірогідністю ТЕЛА (за шкалою Wells) відсутність ознак ТЕЛА на МСКТ дозволяє виключити діагноз. У той же час для пацієнтів із високою клінічною ймовірністю негативний результат МСКТ виключає ТЕЛА лише з вірогідністю 60 %.

Якщо використати МСКТ немає можливості, то в таких пацієнтів діагноз ТЕЛА підтверджується при позитивних результатах односпіральної КТ або за допомогою подвійного контролю — негативні результати односпіральної КТ зіставляються з даними венозної компресійної ультрасонографії: якщо обидва методи обстеження не виявляють тромбів, тоді діагноз ТЕЛА можна виключити. Чутливість поєднання таких методів становить 100 %, специфічність — 96 %.

Селективна контрастна ангіопульмонографія тривалий час вважалась золотим стандартом у діагностиці ТЕЛА. Метод дозволяє достатньо точно діагностувати ТЕЛА, проте він є інвазивним, а отже, потенційно небезпечним для обстежуваного. Останнім часом переважає думка, що цей метод дослідження не має переваг перед комп'ютерною томографією. У хворих високого ризику проведення ангіографії не рекомендується, оскільки підвищує ймовірність кровотечі після тромболітичної терапії (ТЛТ). Використання ангіографії може бути

корисним, якщо результати неінвазивних методів обстеження виявились суперечливими. Якщо при сцинтиграфії було знайдено неспецифічні порушення перфузії, доцільне проведення селективної ангіографії певних ділянок, що дозволяє зменшити кількість рентгенконтрастної речовини, що вводиться.

Обидві легені досліджують у двох проекціях (задня пряма та права або ліва коса). До специфічних ангіографічних критеріїв належать дефект наповнення в просвіті судини, повна обтурація судини («ампутація» судини, обрив її контрастування з розширенням проксимальніше місця оклюзії). Для вимірювання ступеня обструкції просвіту судини використовуються спеціальні шкали (Міллера, Уолша). До непрямих критеріїв ТЕЛА зараховують розширення головних легневих артерій, зменшення кількості контрастованих периферичних гілок — симптом «мертвого чи підрізаного дерева», деформацію легеневого малюнка, відсутність чи затримку венозної фази контрастування, асиметрію заповнення судин контрастною речовиною.

Наразі активно вивчаються діагностичні можливості **магнітно-резонансної ангіографії**. Цей метод має ряд переваг перед ангіографією і комп'ютерною томографією, оскільки забезпечує кращу візуалізацію судин та проводиться без опромінення пацієнтів і введення контрастної речовини, практично не викликає ускладнень, дозволяє оцінити розміри і функцію шлуночків серця.

Венозна компресійна ультрасонографія дозволяє виявити тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і тим самим підтвердити можливість емболізації легневих судин у випадку хибно-негативних результатів, які можуть бути отримані при одноканальній комп'ютерній томографії. Цей метод показаний у тих випадках, коли пацієнту не може бути проведена комп'ютерна томографія, ангіографія чи інші методи візуалізації тромбу в легневих артеріях, — характерна клініка ТЕЛА у поєднанні з підтвердженим джерелом тромбів у проксимальних відділах глибоких вен нижніх кінцівок дозволяє діагностувати ТЕЛА. Однак наявність тромбів у дистальних відділах глибоких вен нижніх кінцівок потребує

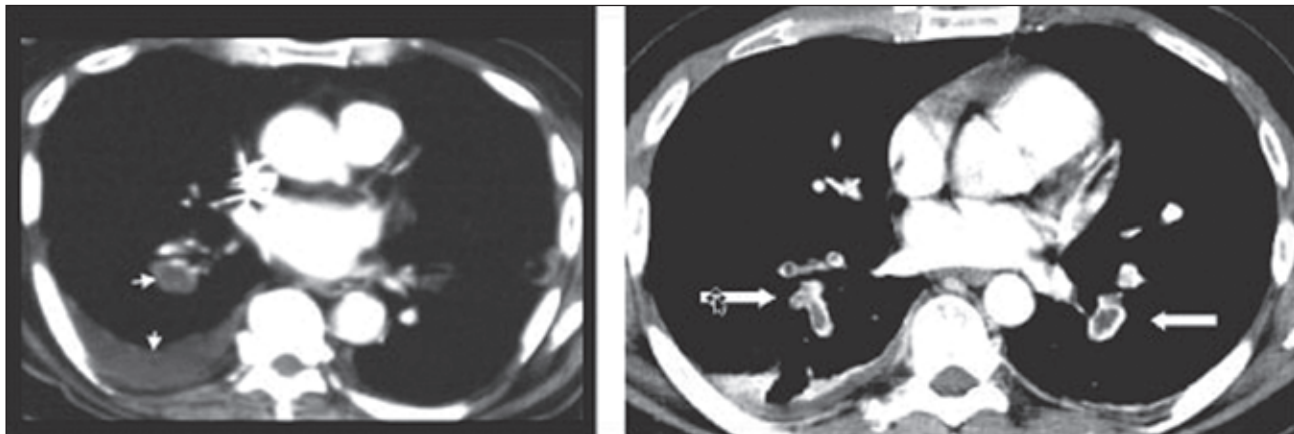


Рисунок 4. Ознаки ТЕЛА на комп'ютерній томографії (вказані стрілками)

додаткових методів обстеження для підтвердження діагнозу ТЕЛА.

Рентгеноконтрастна флебографія є еталоном діагностики венозного тромбозу й рідко викликає ускладнення. Її використовують при сумнівних результатах неінвазивних досліджень вен нижніх кінцівок, а також при поширенні тромбозу вище проєкції пахвинної зв'язки, коли точному визначенню локалізації верхівки тромбу за допомогою ультразвукового ангіосканування перешкоджає наявність газу в кишечнику. Чутливість і специфічність методу наближається до 100 %.

Слід зазначити, що стратегія діагностики й підходи до лікування ТЕЛА визначаються ризиком виникнення ранньої тромбоемболічної смерті і відрізняються при стабільних і нестабільних показниках гемодинаміки.

Ймовірність ТЕЛА попередньо можна визначити за шкалою P.S. Wells та M.W. Roges (2001), останнім часом у Європі використовується так звана Женевська шкала (G. le Gal et al., 2006) (див. частину I статті).

Алгоритми діагностики та лікування ТЕЛА, запропоновані у Рекомендаціях ЄТК (2008), засновані на чітких етапах, що дозволяють швидко сортувати пацієнтів, уникаючи в більшості з них непотрібних та дороговартісних методів обстеження.

Так, у хворих невисокого ризику з низькою або середньою ймовірністю ТЕЛА показане визначення у крові рівня D-димеру. Цей метод, як уже згадувалось раніше, має високу негативну діагностичну цінність, дозволяючи виключити ТЕЛА у пацієнта при нормальному вмісті D-димеру (< 500 мкг/л). Однак підвищений рівень D-димеру неспецифічний для ТЕЛА та потребує дообстеження з метою підтвердження наявності тромбу в легеневих судинах. Але такий алгоритм дозволяє вже на першому етапі виключити діагноз приблизно у третини хворих, тому визначення D-димеру має велике значен-

ня для сортування пацієнтів із підозрою на тромбоемболію.

У більшості медичних центрів проведення мультидетекторної комп'ютерної томографії має бути методом діагностики другої ланки в пацієнтів із підвищеним умістом D-димеру та методом діагностики першої ланки у пацієнтів із високою клінічною вірогідністю ТЕЛА. Негативний результат проведення МСКТ є достатньою підставою для виключення діагнозу ТЕЛА. При виконанні одностетекторної комп'ютерної томографії слід одночасно оцінити результати ультрасонографії (рис. 6).

У хворих високого ризику за неможливості проведення комп'ютерної томографії перевага надається виконанню ЕхоКГ як першочерговому методу діагностики (рис. 7). Як і рівень D-димеру у хворих невисокого ризику, вона відіграє роль «сортувального» методу обстеження, що дозволяє виключити діагноз ТЕЛА та своєчасно спрямувати пошук в іншому напрямку. Однак у нестабільних пацієнтів високого ризику позитивні результати ЕхоКГ можуть розцінюватись як непрямий доказ наявності ТЕЛА та дозволяють негайно розпочати специфічне лікування, але після стабілізації стану пацієнта все ж таки слід дообстежити для остаточного підтвердження діагнозу. Якщо це можливо, у деяких хворих рекомендується проведення трансезофагеальної ЕхоКГ, що дозволяє безпосередньо візуалізувати тромби в легеневих судинах.

Основні підходи в лікуванні ТЕЛА

Основною метою лікувальних заходів при ТЕЛА є нормалізація та покращення перфузії легень та попередження розвитку тяжкої хронічної легеневої гіпертензії. Цього можна досягти, діючи в таких напрямках:

— гемодинамічна та дихальна підтримка (мета — нормалізація гемодинамічних показників);

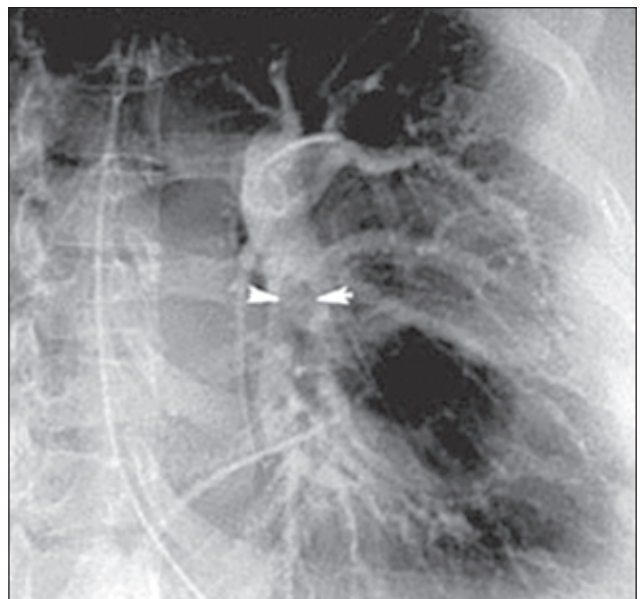


Рисунок 5. Ангіопульмонограма хворого на ТЕЛА

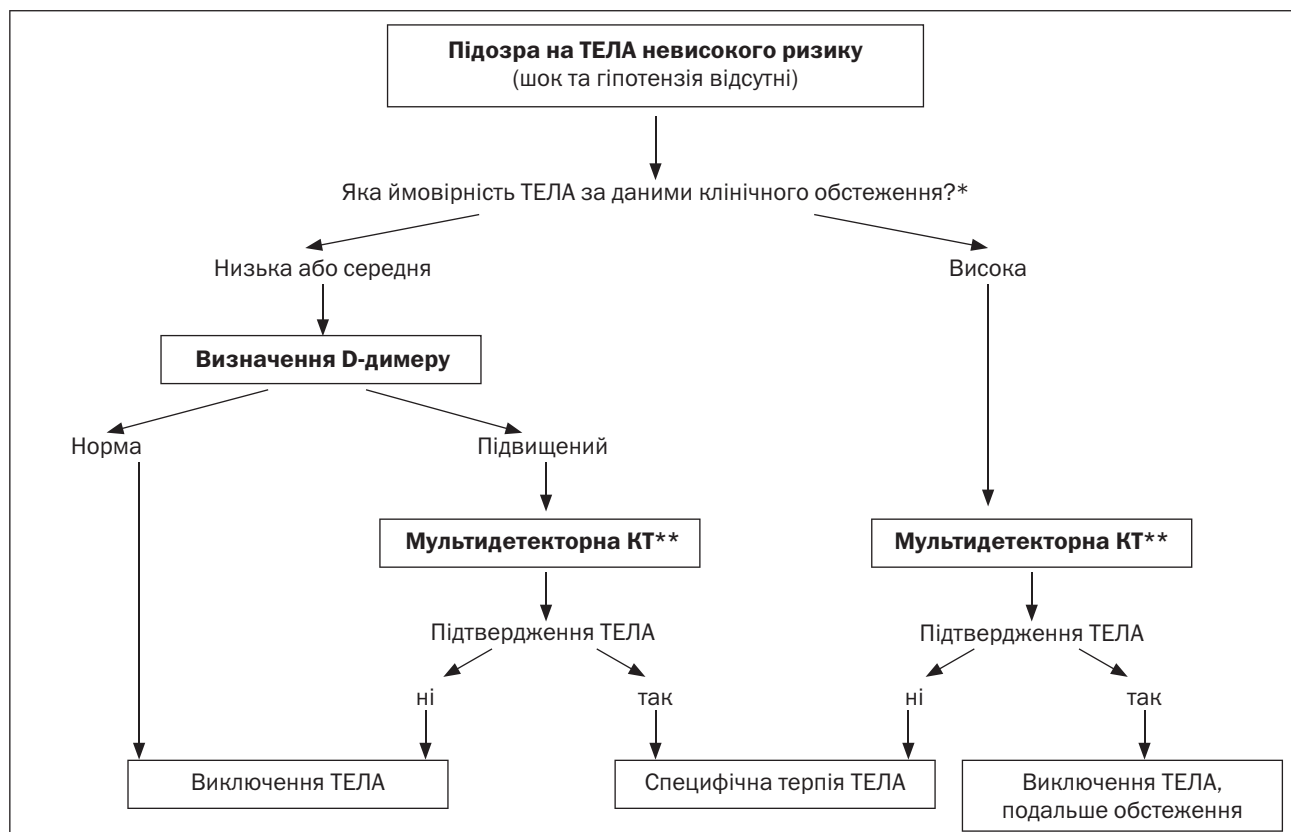


Рисунок 6. Алгоритм діагностики ТЕЛА у хворих невисокого ризику

Примітки: * — ймовірність ТЕЛА визначена за даними шкали P.S. Wells (2001) або Женевської шкали (2006); ** — або одностекторна КТ з обов'язковим підтвердженням негативних результатів за допомогою венозної компресійної ультрасонографії.

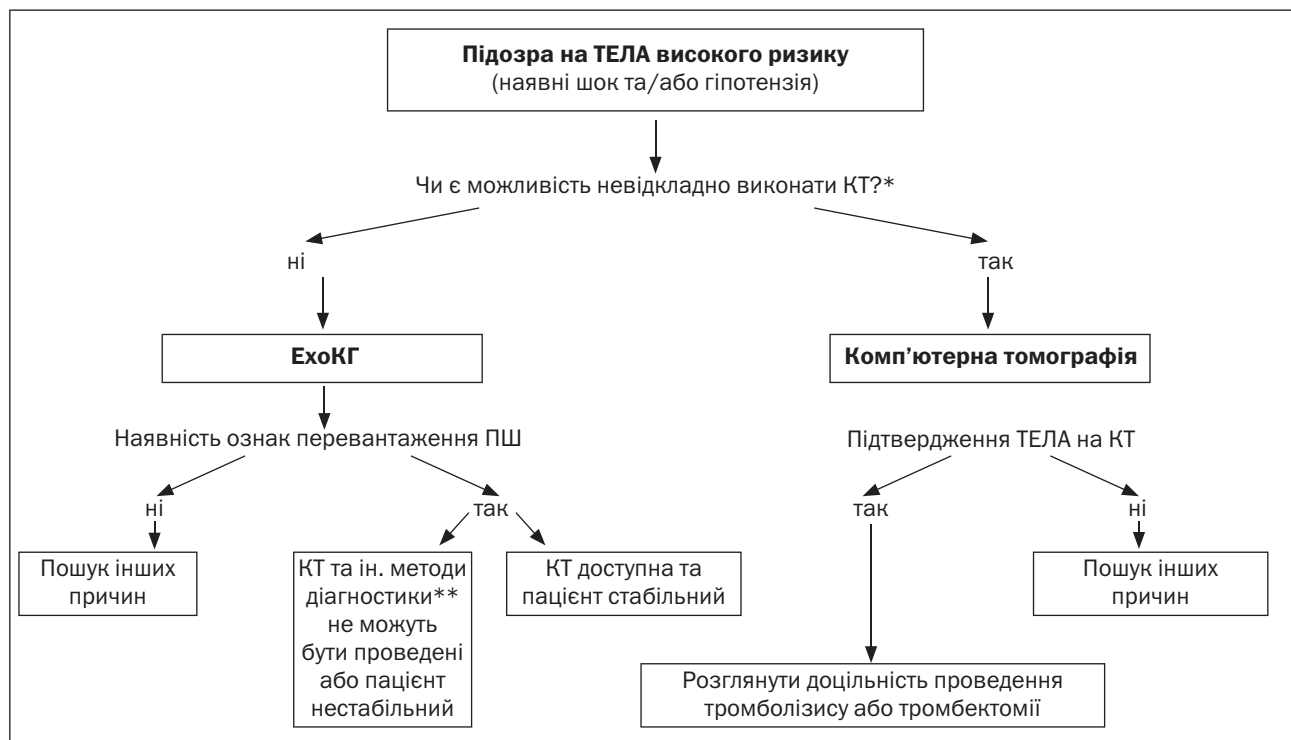


Рисунок 7. Алгоритм діагностики ТЕЛА у хворих високого ризику

Примітки: * — можливість проведення КТ визначається не тільки її доступністю, але й станом пацієнта (якщо він нестабільний, то його обстеження повинно обмежитись методами, що дозволяють проводити діагностику біля ліжка хворого); ** — за наявності ЕхоКГ-ознак перевантаження ПШ діагноз ТЕЛА може бути підтверджений за допомогою МСКТ, у деяких випадках — трансезофагеальної ЕхоКГ; велике значення має виявлення тромбозу глибоких вен (венозна компресійна ультрасонографія).

— відновлення прохідності легеневої артерії (тромболітична терапія або емболектомія за показаннями);

— попередження подальшого тромбоутворення та рецидивів захворювання (вторинна профілактика ТЕЛА).

Обсяг і зміст невідкладної допомоги в разі ТЕЛА визначаються станом хворого, що залежить від ступеня ураження легеневого судинного русла і від перебігу захворювання. Допомога повинна бути своєчасною, оскільки більшість пацієнтів із ТЕЛА гинуть у перші години після її розвитку.

У випадку клінічної смерті необхідне проведення серцево-легеневої реанімації, іноді її проводять протягом кількох десятків хвилин. Для відновлення спонтанного адекватного самостійного дихання, як правило, потрібна штучна вентиляція легенів 100% киснем.

У разі розвитку шоку для підтримки артеріального тиску внутрішньовенно краплинно вводять 1–2 мл 0,2% розчину норадреналіну гідротартрату в 400 мл 5% розчину глюкози. У хворих із вираженою олігурією в розчин для інфузій додають 50–100 мг дофаміну.

Оскільки тромб у легеневій артерії чи її гілках становить основу патогенезу всіх клінічних проявів та подальших наслідків ТЕЛА, його усунення відіграє одну з провідних ролей у загальній тактиці лікування хворих. Відновлення прохідності легених артерій здійснюють консервативним або хірургічним (емболектомія) шляхами. Консервативне лікування передбачає лізис тромбу і попередження тромбоутворення. Вибір методу лікування залежить від тяжкості порушень гемодинаміки й обсягу ураження легеневого артеріального русла.

При високій клінічній ймовірності ТЕЛА антикоагулянтну терапію слід розпочинати негайно, до отримання результатів діагностичних тестів. За відсутності протипоказань треба ініціювати парентеральну антикоагулянтну терапію за допомогою стандартного нефракціонованого гепарину (НФГ), низькомолекулярного гепарину (НМГ) чи пентасакхариду фондапаринуксу. Хоча ці медикаменти і не є тромболітиками, вони дають змогу фібринолітичній системі функціонувати без протидії, що врешті-решт призводить до зменшення тромбоемболічного «навантаження». Таке лікування забезпечує достатню гіпокоагуляцію при немасивній ТЕЛА. Чітко доведено, що антикоагулянтна терапія поліпшує виживання серед пацієнтів із симптоматичною ТЕЛА, але протягом першого року після встановлення діагнозу ризик повторної нефатальної венозної тромбоемболії становить від 5 до 10 %.

Підшкірне введення НМГ, фондапаринуксу чи внутрішньовенне введення НФГ із розрахунку на масу тіла пацієнта треба проводити принаймні 5 днів, доки міжнародне нормалізоване співвідношення не досягне терапевтичного діапазону (2,0–3,0). При застосуванні НФГ треба визначати активований частковий тромбoplastиновий час (аЧТЧ) із 6-годинними інтервалами, доки цей показник не

буде стабільно перебувати в терапевтичному діапазоні (в 1,5–2,5 раза вище від контролю). Якщо вдається досягти терапевтичного діапазону аЧТЧ у межах 24 годин, то це суттєво знижує ризик повторної тромбоемболії.

Лікування із застосуванням НФГ починають із внутрішньовенного болюсного введення препарату в дозі 5000–10 000 ОД (із розрахунку 80 ОД/кг маси тіла) із переходом на краплинне введення, при цьому режим інфузії розраховується залежно від маси тіла хворого та показників аЧТЧ (18 ОД/кг/год).

Останнім часом було показано, що НМГ і пентасакхариди мають переваги над НФГ, до яких належать вища біодоступність, більш передбачуване дозування, підшкірне введення (переважно без потреби моніторингу) і нижчий ризик індукованої гепарином тромбоцитопенії. Однак фондапаринукс не слід застосовувати у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), оскільки для цього препарату характерний нирковий шлях екскреції і подовжений період напіввиведення при нирковій недостатності. Основні режими введення НМГ та пентасакхариду фондапаринуксу наведені в табл. 1.

Основні терапевтичні підходи до лікування хворих із ТЕЛА низького ризику з урахуванням класу рекомендацій та ступеню доказів наведені у табл. 2.

За наявності масивної ТЕЛА, виражених розладів гемодинаміки і низького ризику виникнення кровотечі хворим показане проведення тромболітичної терапії. Тромболітичний препарат вводиться внутрішньовенно, селективна ТЛТ із введенням тромболітика безпосередньо до легеневої артерії себе не виправдала — її ефективність не перебільшувала таку при системному тромболізисі, а частота геморагічних ускладнень виявилась вищою. Порівняно з гепаринотерапією тромболізис сприяє швидшому розсмоктуванню тромбоембола, що веде до підвищення легеневої перфузії, зниження тиску в легеневій артерії, покращення функції правого шлуночка і до значної позитивної динаміки хворих у разі ТЕЛА великих гілок.

Вперше тромболітичний препарат (стрептокіназа) був використаний для лікування ТЕЛА ще в 1964 р. N. Browse та D. James. З того часу було проведено велику кількість досліджень із ТЛТ при легених емболіях та показана її безперечна ефективність у хворих із нестабільною гемодинамікою. За допомогою тромболізу у цієї категорії хворих вдалося досягти зниження частоти внутрішньогоспітальної летальності з 47 до 15 %, при цьому загальна смертність зменшилась із 42 до 8 %.

Для чіткого розуміння особливостей впливу різних тромболітиків на стан системи згортання крові та гемодинаміку хворого слід звернутись до механізмів функціонування власної фібринолітичної системи організму людини.

Природно, що дія власної фібринолітичної системи, як і всіх тромболітиків, що вводяться ззовні, спрямована на усунення тромбу, тобто на розчинення фібринового згортку — основної складової час-

Таблиця 1. Рекомендовані режими введення гепаринів при ТЕЛА

Препарат	Доза	Режим введення	Рекомендації
Еноксапарин	1,0 мг/кг або 1,5 мг/кг	Кожні 12 год 1 раз на добу	ЄКТ, 2008 АКУ, 2011*
Тинзапарин	175 ОД/кг	1 раз на добу	ЄКТ, 2008
Дальтепарин	100 ОД/кг 200 ОД/кг	Кожні 12 год 1 раз на добу	АКУ, 2011*
Надропарин	86 ОД/кг	Кожні 12 год	АКУ, 2011*
Фондапаринукс	5 мг (маса тіла < 50 кг) 7,5 мг (маса 50–100 кг) 10 мг (маса > 100 кг)	1 раз на добу	ЄКТ, 2008 АКУ, 2011

Примітка: * — рекомендації робочої групи із венозного тромбоемболізму Асоціації кардіологів України (2011).

Таблиця 2. Лікування ТЕЛА у хворих низького ризику (за даними ЄКТ, 2008)

Лікувальні заходи	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Антикоагулянтна терапія повинна розпочинатись негайно у хворих із високою і середньою ймовірністю ТЕЛА, навіть якщо діагностичні заходи ще тривають	I	C
Використання НМГ чи фондапаринуксу — метод, рекомендований для початкового лікування більшості хворих із ТЕЛА невисокого ризику	I	A
НФГ із цільовим АЧТЧ в 1,5–2 рази — рекомендується як початкове лікування хворих із високим ризиком кровотечі чи тяжкою нирковою дисфункцією	I	C
Лікування НФГ, НМГ чи фондапаринуксом повинно продовжуватись мінімум 5 днів і може бути замінено антагоністом вітаміну К тільки після досягнення МНВ значень, що перевищують 2,0 упродовж останніх 2 днів	I	A
	I	C
Рутинне використання ТЛТ при ТЕЛА невисокого ризику не рекомендоване, але може бути розглянуте в окремих хворих проміжного ризику	IIb	B
ТЛТ не повинна бути використана у хворих низького ризику	III	B

тини тромбу. Фібрин, як відомо, циркулює в крові у вигляді свого неактивного попередника — фібриногену, який за Міжнародною номенклатурою є I плазмовим фактором згортання крові. Синтезується він переважно в печінці і незначною мірою в клітинах ретикулоендотеліальної системи. Цікаво, що розпад та руйнування фібриногену відбувається в легенях під дією особливого ферменту — фібриногенази або фібриндеструктази, при цьому період напіврозпаду становить 80–120 годин. Отже, зміни стану легень при ТЕЛА можуть призводити до коливань не тільки вмісту, але й активності фібриногену/фібрину хворого.

Як відомо, центральним компонентом фібринолітичної системи є плазміноген — неактивний попередник плазміну, протеолітичного ферменту з вираженою фібринспецифічністю. За біохімічними характеристиками він є одноланцюжковим глікопротеїном, що належить до β-глобулінів плазми. У первинній (нативній) формі плазміногену його кінцевим фрагментом є глютамінова кислота. Така форма проферменту, що має назву Glu-плазміноген, легко гідролізується та перетворюється в модифіковані форми з кінцевим фрагментом у вигляді лізину, валіну або метіоніну (це так звані Lys-плазміноген). Саме цим лізин-зв'язувальним центром належить основна роль у забезпеченні спорідненості плазміногену до фібрину. Актива-

ція плазміногену має декілька різноманітних, однак взаємопов'язаних механізмів. Початкові етапи тромбоутворення, які залежать від контактної активації фактора Хагемана (XII фактора згортання крові), системи калікреїну (фактор Флетчера), кініногену високої молекулярної маси (фактор Фітцджеральда), окрім безпосередньої індукції процесу утворення протромбінази, водночас діють на проактиватор плазміногену, перетворюючи його в активну форму. Подальший вплив активатора на плазміноген веде до утворення плазміну. Такий шлях активації плазміногену завдяки власним факторам згортання крові носить назву внутрішнього механізму.

Крім цього, активація плазміногену може відбуватись за рахунок зовнішнього шляху. Центральними в цій ланці є активатори плазміногену — високоспецифічні серинові протеази регуляторного типу. Їх функція — розщеплення одного аргінін-валінового зв'язку з одноланцюжковою молекулою плазміногену. Класифікація активаторів плазміногену базується на їх походженні. Так, розрізняють тканинний, судинний, плазмовий, активатор із сечі, а також активатори плазміногену, що утворюються нормальними, раковими і трансформованими онкогенами клітинами. За імунохімічними властивостями, ступенем спорідненості до фібрину, субстратною специфічністю та швидкістю ак-

тивації плазміногену виділяють два найважливіші проактиватори плазміногену — тканинний активатор плазміногену (t-PA) та урокіназний активатор плазміногену (u-PA), що синтезуються ендотеліальними клітинами, макрофагами, фібробластами. t-PA вважається основним медіатором саме фібринолізу.

Нарешті, третій варіант активації плазміногену відбувається за рахунок стрептокінази та урокінази, що вводяться ззовні з терапевтичною метою. У цьому випадку переведення плазміногену в плазмін може здійснюватись безпосередньо (урокіназою) або непрямим шляхом (стрептокіназою) після створення активного комплексу «стрептокіназа — плазміноген» (див. нижче). Така активація плазміногену носить назву екзогенної.

Велика кількість різноманітних механізмів активації плазміногену свідчать про виключне значення цих процесів у підтриманні рівноваги між згортувальною та фібринолітичною системами крові. Але в функціональному аспекті треба відмітити провідну роль внутрішнього шляху активації плазміногену. Цей факт підтверджується також наявністю центральної гіпоталамо-гіпофізарної регуляції вивільнення активаторів плазміногену з судинної стінки завдяки так званому плазміноген-активатор-релізінг-гормону, який за структурою нагадує вазопресин нейрогіпофізу.

Невід'ємною складовою частиною фібринолітичної системи є інгібітори активації плазміногену. Головну роль тут відіграють так звані інгібітори активатора плазміногену I та II типу (PAI-1 та PAI-2). PAI-1 — продукт синтезу ендотеліальних клітин та гепатоцитів, накопичується в α -гранулах тромбоцитів та в плазмі. Він здатний до швидкої інактивації t-PA та u-PA на відміну від PAI-2, який повільно інгібує u-PA. PAI достатньо швидко виводиться з організму за допомогою печінки. У нормальній плазмі крові PAI-2 практично не визначається.

Окрім функціональної активності компонентів фібринолітичної системи в процесі лізису тромбу велике значення має ще низка умов. Так, тромболізис може нормально проходити тільки за наявності постійної повільної дифузії протеїнів і специфічних фібринолітичних агентів у тромб (коефіцієнт дифузії при цьому становить 10^{-7} см²/с), що може здійснюватись тільки при певному градієнті тиску крізь тромб. Цей факт пояснює можливість більш вдалої тромболітичної терапії артеріальних тромбів на відміну від венозних, а також феномен спонтанного фібринолізу, одним з основних клінічних проявів якого є нестабільна стенокардія.

Знання патофізіологічних аспектів тромболізу дозволило створити ряд тромболітичних препаратів, які з успіхом використовуються в лікуванні коронаротромбозу. З урахуванням хронології вивчення та впровадження в клінічну практику сучасна класифікація тромболітичних агентів може бути подана в такому вигляді:

1) препарати першої генерації:

- стрептокіназа;
- дволанцюжковий урокіназний активатор плазміногену (урокіназа);
- 2) препарати другої генерації:
 - тканинний активатор плазміногену (t-PA);
 - одноланцюжкова урокіназа;
- 3) препарати третьої генерації:
 - мутантні форми t-PA та u-PA;
 - рекомбінантні та гібридні форми t-PA (так звані химери);
 - біспецифічні агенти (один із компонентів — моноклональні антитіла до фібрину або тромбоцитів).

Нині найбільш широко використовуються препарати першої та другої генерації, стрептокіназа (СК), урокіназа (УК), тканинний активатор плазміногену, а також його рекомбінантні форми (rt-PA).

Стрептокіназа — білок бактеріального походження, що продукується бета-гемолітичним стрептококом груп А, С, G. Завдяки такому походженню стрептокіназа характеризується високою антигенністю. Повний курс лікування нею призводить до неминучої імунізації пацієнта. Рівень анти-СК антитіл підвищується уже на 8—10-й день терапії і залишається таким упродовж 4—6 місяців. Повторний курс лікування в цей період може бути небезпечним через високий ризик реакцій гіперчутливості.

Основним у механізмі дії СК є утворення комплексу з молекулою плазміногену у співвідношенні 1 : 1. Активованний комплекс «стрептокіназа — плазміноген», у свою чергу, перетворює плазміноген на плазмін. Таким чином, стрептокіназа за своєю природою не є ензимом, а її вплив пов'язаний із непрямою активацією плазміногену. При цьому СК діє як на рівні тромбу (тобто на сорбований на фібрині плазміноген), так і на циркулюючий плазміноген, що викликає системну плазмінемію. Внаслідок цього рівень фібриногену може знижуватись більш ніж на 15 % від вихідного рівня, спостерігається значне пригнічення V та VIII факторів згортання крові, що може призводити до значних геморагічних ускладнень.

Як відомо, стрептокіназа провокує транзиторне зниження артеріального тиску. Це відбувається внаслідок активації калікреїну, що здатен перетворювати кініноген на брадикінін — відомий вазодилататор. Всі ці моменти, безумовно, належать до несприятливих аспектів застосування тромболітика.

Урокіназа. Вперше ідентифікована в сечі здорових молодих людей. Існує три форми УК: високомолекулярна (молекулярна маса 54 кДа), низькомолекулярна (32 кДа) та виділена в 1979 році одноланцюжкова урокіназа (ол-УК). Останню зараховують до агентів другої генерації. Всі три форми УК взаємопов'язані: невелика кількість плазміну розщеплює ол-УК і перетворює її в дволанцюжкову високомолекулярну форму, яка, у свою чергу, під дією великої кількості плазміну розщеплюється до низькомолекулярних форм. Тромболітичні ефекти високо- та низькомолекулярних форм приблизно однакові. За механізмом

дії УК — це серинова протеаза, що безпосередньо діє на плазміноген (тобто є прямим активатором плазміну). Під впливом УК Glu-плазміноген перетворюється на Glu-плазмін, який надалі набуває активної форми — Lys-плазмін.

Слід зазначити, що УК має найменшу серед усіх тромболітичних агентів спорідненість до фібрину і діє не тільки на нього, але й на фібриноген у системному кровообігу, що пов'язано з більшим ризиком геморагічних ускладнень. При певних умовах (пухлини, запальні реакції, репарація тканини) цей препарат може викликати також позасудинний протеоліз, що необхідно враховувати при його застосуванні.

Тканинний активатор плазміногену є одним із власних компонентів фібринолітичної системи людини. Нативний t-PA — це одноланцюжковий глікопротеїн, що під впливом плазміну, калікреїну, активованого X-фактора з'єднання крові перетворюється на дволанцюжкову форму. Найважливіша характеристика t-PA полягає в тому, що він має високу спорідненість до фібрину. Його ферментативна активність слабка в кровообігу за відсутності фібрину та підвищується в сотні разів на поверхні фібринового волокна. Враховуючи такі властивості t-PA, як фібринспецифічність, високий ступінь тромболілізу, відсутність системної плазмінемії, малий час півжиття (близько 4 хвилин), низька алергенність, цей препарат знайшов широке використання як тромболітик для масового лікування хворих на коронаротромбоз. Але у зв'язку з коротким періодом півжиття він має призначатись шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії, що ускладнює його застосування на догоспітальному етапі.

Паралельно вчені, які займалися експериментальними дослідженнями в галузі молекулярної біології і біохімії, вперше визначили механізм дії природного людського тканинного активатора плазміногену. До середини 80-х років минулого століття спроби синтезувати цей білок для використання як лікарського засобу, нарешті, увінчалися успіхом. Дослідження показали, що при нанесенні на поверхню тромбу нативного tPA тромб розчиняється. Далі слідували нові генноінженерні модифікації білка, серед яких людському ферменту t-PA повністю відповідала молекула альтеплазе.

Шляхом технології рекомбінації ДНК був отриманий рекомбінантний t-PA, однією з безперечних переваг якого є не тільки висока фібринспецифічність, але й вкрай необхідна потреба в присутності фібрину як кофактора дії. Цікавими у зв'язку з цим є мутантні форми t-PA. Пошук найбільш ефективних компонентів навів на створення мутантів із підвищеною спорідненістю до фібрину; плазмін-резистентних форм; t-PA-мутантів із підвищеним каталітичним ефектом у присутності фібрину; форм, стійких до PAI-1, а також t-PA з подовженим часом півжиття.

Наступною сходинкою став винахід химерних активаторів плазміногену, тобто гібридних молекул, які мають у своїй структурі фрагменти t-PA та

проурокинази. Їхньою перевагою виявилась дуже висока афінність до фібрину, резистентність до інгібіторів t-PA.

Далі пошук був спрямований на отримання біспецифічних агентів, в основі яких лежить використання фібринспецифічних антитіл, що забезпечують спрямовану на фібринове волокно фармакологічну дію. Так були синтезовані:

- комплекс t-PA з фібринспецифічними моноклональними антитілами, який порівняно з некон'югованим t-PA мав більшу активність та повільніше виведення;

- комплекс t-PA з антитромбоцитарними моноклональними антитілами, що характеризувався посиленням лізису тромбу та одночасним пригніченням агрегації тромбоцитів, а також викликав міграцію тромболітичних агентів до тромбу. За допомогою цієї субстанції планується розв'язати проблеми артеріальних тромбів, багатих на тромбоцити, та здійснювати ранню реперфузію.

Але все ж таки найбільшого поширення у клінічній практиці набуло застосування rt-PA. При введенні rt-PA, як і інших тромболітичних засобів, відбувається зниження вмісту фібриногену з одночасним пригніченням його властивостей. Але цей ефект найменше виражений серед усіх тромболітиків, отже, частота геморагічних ускладнень при застосуванні rt-PA також є найнижчою. Треба зауважити, що rt-PA ефективно діє і проти старих тромбів, що, з одного боку, робить його препаратом вибору при ТЕЛА, пов'язаний з емболізацією давно сформованих тромботичних мас, а з іншого — його використання небезпечно для виникнення внутрішньочерепних кровотеч при відповідному анамнезі у пацієнта.

На сьогоднішній день саме внутрішньомозкові крововиливи є одними з найбільш небезпечних ускладнень ТЛТ при ТЕЛА. При цьому велике значення приділяється таким факторам ризику хворого, як вік, артеріальна гіпертензія, наявність супутніх захворювань нирок, патологія печінки, ішемічний інсульт в анамнезі, алкоголізм. Після проведення детального аналізу частоти виникнення внутрішньомозкових кровотеч G. Palareti та B. Cosmi (2009) дійшли висновку, що як «скринінгові» фактори ризику можна виділити вік понад 65 років та наявність патології нирок, які мають найбільший вплив щодо геморагічних ускладнень.

Важливість проблеми внутрішньочерепних крововиливів при ТЛТ призвела до створення online-шкал для підрахунку ризику кровотеч перед будь-якими антикоагулянтними втручаннями. Можливість швидкого визначення ймовірності геморагії є досить зручною та дозволяє оптимізувати підбір хворих для ТЛТ при ТЕЛА. Прикладом такої шкали може бути наведена на web-сайті Американської колегії торакальних фахівців (рис. 8).

Для проведення ТЛТ при ТЕЛА Європейським кардіологічним товариством (2008) та Асоціацією кардіологів України (2011) рекомендовано такі препарати та режими введення (табл. 3).

Таблиця 3

Препарат	Звичайна схема	Прискорена схема
Стрептокіназа	250 тис. ОД за 30 хв, далі 100 тис. ОД/год протягом 12–24 год	1,5 млн ОД протягом 2 год
Урокіназа	4400 МО/кг за 10 хв, далі 4400 МО/кг за 1 год протягом 12–24 год	3 млн ОД протягом 2 год
Альтеплазе (rt-PA)	100 мг протягом 2 год	0,6 мг/кг протягом 15 хв (максимальна доза 50 мг)

HAS-BLED Score for Major Bleeding Risk
Estimates risk of major bleeding for patients on anticoagulation to help determine risk-benefit in atrial fibrillation care.

Hypertension History? (uncontrolled, >160 mmHg systolic)	☐ Yes +1
Renal Disease? (Dialysis, transplant, Cr >2.6 mg/dL or >200 µmol/L)	☐ Yes +1
Liver Disease? (Cirrhosis, Bilirubin >2x Normal, AST/ALT >3x Normal)	☐ Yes +1
Stroke History?	☐ Yes +1
Prior Major Bleeding or Predisposition to Bleeding?	☐ Yes +1
Labile INR? (Unstable/high INRs)	☐ Yes +1
Age ≥65?	☐ Yes +1
Medication Usage Predisposing to Bleeding? (Antiplatelet agents, NSAIDs)	☐ Yes +1
Alcohol Usage History?	☐ Yes +1
Patient has none of these	☐ None Present

Рисунок 8. Приклад шкали розрахунку ймовірності кровотечі в режимі online (з сайту American College of Chest Physicians)

Тромболізис діє як медична емболектомія. Дослідження свідчать, що швидке зменшення вираженості проявів тромботичної оклюзії внаслідок розчинення тромбів у легеневій артерії зменшує тяжкість правошлуночкової недостатності. У віддалений період тромболізис поліпшує кардіопульмональний резерв, забезпечує повне розсмоктування легеневих емболів, попереджає або зменшує вираженість легеневої гіпертензії, покращує стан хворого.

На відміну від гострого інфаркту міокарда ТЛТ при ТЕЛА може проводитись упродовж перших 14 діб захворювання, але все ж таки найбільша ефективність досягається у випадку її застосування в перші години захворювання.

Сьогодні переваги тромболітичних препаратів щодо ефективності під час лікування ТЕЛА чітко не встановлені. Проте ризик виникнення артеріальної гіпотензії при застосуванні стрептокінази надає переваги використанню альтеплазе та урокінази. Введення альтеплазе дозволяє більш швидко досягти тромболітичного та гемодинамічного ефекту, ніж при використанні інших режимів. У зв'язку з цим єдиним режимом фібринолітичної терапії, схваленим FDA (Food and Drug Administration — США) при ТЕЛА, є введення альтеплазе в дозі 100 мг протягом 2 год. Тромболітична терапія у хворих із тяжкою ТЕЛА за допомогою альтеплазе має переваги

над стрептокіназою та урокіназою, тому що дає більш швидкий клінічний ефект (режим введення прискорений — 15 хв).

Останнім часом було показано, що альтеплазе має ряд очевидних переваг, які полягають у фібриноспецифічності препарату; на нього не виробляються антитіла, що дозволяє повторно використовувати препарат; рідко викликає артеріальну гіпотонію. До переваг альтеплази слід віднести високу тромболітичну активність, обмежений системний вплив на гемостаз, відсутність антигенних властивостей.

Ці властивості дозволяють вважати альтеплазе золотим стандартом у проведенні тромболізу при ТЕЛА.

Ефективність ТЛТ оцінюють за результатами клінічних, ЕхоКГ-досліджень, в окремих випадках — даних повторної перфузійної сцинтиграфії легень і контрольної ангіопульмонографії. Після завершення ТЛТ проводять гепаринотерапію з переходом на непрямі антикоагулянти.

Якщо ТЛТ протипоказана, потрібне використання механічних катетерних методів або відкритої хірургічної емболектомії. Цікаво, що перша емболектомія при ТЕЛА була виконана Тренделенбургом ще в 1908 р. і до 1934 р. залишалась єдиним методом лікування цього стану.

Хірургічне видалення тромбів із легеневого русла здійснюють у пацієнтів, які перебувають у критичному стані, або за відсутності клінічного ефекту від ТЛТ. Одним із варіантів лікування може бути виконана за допомогою катетера механічна емболектомія з легеневої артерії, локальне інтраемболічне введення тромболітика або застосування обох цих методів. Емболектомія може бути успішною в пацієнтів із доведеною масивною ТЕЛА і гемодинамічною нестабільністю. Однак слід зважати, що стан таких пацієнтів є тяжким, і при такому підході ризик смерті може бути дуже високим. Іноді розглядають варіант хірургічного втручання, коли тромби виявлено у правих камерах серця, з парадоксальною емболією або без неї, але на підтримку такого підходу немає даних рандомізованих досліджень; зазвичай у таких випадках проводять тромболізис.

У деяких ситуаціях виникають показання до імплантації кава-фільтрів. Кава-фільтри можливо застосовувати за наявності протипоказань до проведення антикоагулянтної терапії, при підвищеному ризику виникнення кровотечі. Встановлення кава-фільтру показане також пацієнтам із приводу рецидиву ТЕЛА, незважаючи на досягнення адек-

Таблица 4. Лікування хворих із ТЕЛА високого ризику з урахуванням доказової бази (за даними ЄКТ, 2008)

Лікувальні заходи	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Проведення антикоагулянтної терапії НФГ повинно розпочинатись негайно	I	A
Системна гіпотонія повинна коригуватися для профілактики наростання недостатності ПШ і смерті	I	C
При гіпотонії рекомендуються вазопресори	I	C
Добутамін і допамін можуть бути використані при низькому серцевому викиді і нормальному АТ	II	B
Агресивне введення рідини не рекомендується	III	B
Кисень повинен бути призначений при гіпоксемії	I	C
ТЛТ повинна бути використана при ТЕЛА високого ризику за наявності кардіогенного шоку і/або артеріальної гіпотонії	I	A
Хірургічне лікування ТЕЛА рекомендується як альтернатива у випадку, якщо ТЛТ протипоказана або неефективна	I	C
Катетерне видалення чи фрагментація згортка можуть розглядатись як альтернатива хірургічному лікуванню у випадку, якщо ТЛТ протипоказана або неефективна	IIb	C

ватної гіпокоагуляції. У великих рандомізованих дослідженнях із залученням 12 850 хворих на ТЕЛА із нестабільною гемодинамікою було показано, що встановлення фільтрів у нижню порожнисту вену на додаток до стандартної антикоагулянтної терапії призводить до зниження смертності з 51 % (у групі ізольованої антикоагулянтної терапії) до 35 % (при поєднанні антикоагулянтної терапії з кава-фільтрами). Комбінація кава-фільтрів із ТЛТ дозволила досягти більш вражаючого результату — зниження летальності до 7,6 % (тобто зниження ризику 85 %). Проте такий метод лікування має велику кількість обмежень і наразі активно вивчається.

Отже, основні стратегії лікування ТЕЛА у хворих високого ризику можна узагальнити таким чином (табл. 4).

Список літератури

- Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group // *Thorax*. — 2003. — 58(6). — P. 470-83.
- Fraisse F., Holzapfel L., Coulaud J.-M. et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD // *Am. J. Respir. Crit Care Med.* — 2000. — 161. — P. 1109-14.
- Гагарина Н.В., Синицын В.Е., Веселова Т.Н., Терновой С.К. Современные методы диагностики тромбозов легочной артерии // *Кардиология*. — 2003. — 5. — 77-81.
- Heit J.A. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2002. — 28 (Suppl. 2). — 3-13.
- Kruger S., Haage P., Hoffman R. et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography // *Chest*. — 2001. — 120. — 1556-1561.
- Kearon C., Salzman E.W., Hirsh J. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis / George J.N., ed. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice*. — 4th ed. — Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. — P. 1153-1177.
- Kucher N., Goldhaber S.Z. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism // *Circulation*. — 2003. — 108. — P. 2191-2194.
- Лекції з госпітальної хірургії / За ред. В.Г. Мішалова. — К., 2007. — Т. 1. — С. 24-50.
- Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. — М.: БИНОМ, 2007. — С. 839-856.
- Roy P.M., Colombet I., Durieux P. et al. Systematic review and metaanalysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism // *BMJ*. — 2005. — 331. — P. 259.
- Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. — К.: Морион, 2008. — С. 850-892.
- Segal J.B., Eng J., Tamariz L.J., Bass E.B. Review of the evidence on diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism // *Ann. Fam. Med.* — 2007. — 5. — P. 63-73.
- Segal J.B., Streiff M.B., Hoffman L.V. et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline // *Ann. Intern. Med.* — 2007. — 146. — P. 211-22.
- Snow V., Qaseem A., Barry P. et al. and the Joint American Academy of Family Physicians / American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians // *Annals of Internal Medicine*. — 2007. — 146(3). — P. 204-210.
- Справочник по кардиологии / Под ред. В.И. Целуйко. — К., 2009. — С. 217-222.
- Tapson V.F. Acute Pulmonary Embolism // *New England Journal of Medicine*. — 2008. — 358. — P. 1037-1052.
- Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal*. — 2008. — 29(18). — P. 2276-2315.
- Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: Increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer // *Thromb Haemost.* — 2000. — 83. — P. 416.
- Яковлев В.Б., Яковлева М.В. Тромбозы легочной артерии: патофизиология, диагностика, лечебная тактика // *Consilium Medicum*. — 2005. — № 6. — С. 493-499.
- Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused // *Amer. J. Med.* — 2012. — 125. — P. 465-470.
- Stein P.D., Matta F., Steinberger D., Keyes D. Intracerebral hemorrhage with thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism // *Amer. J. Med.* — 2012. — 125. — P. 50-56.

Отримано 09.01.13 □