

**«ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ
ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ»**

Оглавление

1. Введение	3
2. Методология	3
3. Определение и эпидемиология	
4. Предрасполагающие факторы	
5. Классификация	
6. Диагностические алгоритмы	
7. Лечение	
8. Ключевые рекомендации	
9. Список литературы	

Список сокращений

- АВК – антагонисты витамина К
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ВПС – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких
ВТЭ – венозная тромбоэмболия
КТ – компьютерная томография
КУСГ – компрессионная ультрасонография
МНО – международное нормализованное отношение
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НФГ – нефракционированный гепарин
НМГ – низкомолекулярный гепарин
ПЖ – правый желудочек
САД – систолическое артериальное давление
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТЛТ – тромболитическая терапия
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ЭХОКГ – эхокардиография
ESC – European Society of Cardiology (европейское общество кардиологов)
rtPA – recombinant tissue plasminogen activator (активатор тканевого плазминогена)

1. Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является очень сложной клинической проблемой, так как часто приводит к сердечной недостаточности и смерти больного, а диагностика ее в некоторых случаях весьма затруднительна. Известно, что смертность при ТЭЛА достигает 30%, но при своевременной диагностике и адекватном лечении может быть снижена до 2 – 8% [1]. ТЭЛА относится к экстренной кардиологической патологии.

В основе патогенеза ТЭЛА лежит окклюзия легочных артерий или их ветвей тромбами, образовавшимися в глубоких венах нижних конечностей. Попадание тромбов в легочное артериальное русло приводит к прекращению перфузии участка легочной ткани. Сопротивление сосудов легочных артерий резко возрастает, развивается острая правожелудочковая недостаточность. В случае обширного поражения легочных сосудов резко снижается сердечный выброс, развивается гипотензия и шок, что представляет непосредственную угрозу для жизни. В связи с этим своевременная диагностика и лечение ТЭЛА являются весьма актуальными, так как могут предотвратить неблагоприятные исходы за счет восстановления кровотока в окклюзированной легочной артерии.

В клинических рекомендациях ESC (2008), клинических рекомендациях ВНОК (2010), Российских клинических рекомендациях по диагностике, лечению и профилактике тромбоэмболических осложнений (2014) приводится классификация ТЭЛА, основанная на стратификации риска ранней смерти (госпитальной смертности в течение 30 дней). Настоящие рекомендации основаны на материалах перечисленных рекомендаций, приняты во внимание также клинические рекомендации Американской Ассоциации Сердца (АНА). Целью создания рекомендаций явилась необходимость появления руководства по интенсивной терапии ТЭЛА в условиях ОРИТ или ОАРИТ с учетом появления новых препаратов для антикоагулянтной терапии и алгоритмов диагностики и лечения с использованием автоматизированного диагностического и лечебного комплекса поддержания жизнедеятельности человека.

2. Методология

Таблица 1

Классы рекомендаций	
Класс рекомендаций	Определение
Класс I	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура выгодны, удобны и эффективны
Класс II	Разночтения в доказательности и/или расхождение мнений о полезности/эффективности лечения или процедуры
Класс IIa	Сила доказательств и/или мнений указывают на полезность/эффективность
Класс IIb	Полезность/эффективность в меньшей степени установлены доказательствами/мнениями
Класс III	Доказательно и/или имеется общее мнение, что проводимое лечение или процедура не выгодны/эффективны, и в некоторых случаях могут принести вред

Таблица 2

Уровень доказательности	
Уровень доказательности А	Данные получены на основе многоцентровых рандомизированных исследований или мета-анализов
Уровень доказательности В	Данные получены на основе одиночных рандомизированных исследований или больших нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица 3

**Международные клинические рекомендации по ведению пациентов с
тромбоэмболией легочной артерии**

Название	Кем выпущены	Ссылка
Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism	European Society of Cardiology (ESC)	. European Heart Journal 2008; 29, 2276 – 2315.
Тромбоэмболия легочной артерии. Сообщение Европейского общества кардиологов, 2008 г. Перевод с английского	Сибирская ассоциация интервенционных кардиоангиологов	www.npsaik.ru
Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension	American Heart Association (AHA), 2011	Circulation. 2011; 123: 1788-1830, Published online before print March 21, 2011.
Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений	Ассоциация флебологов России Всероссийское общество хирургов Национальное общество по атеротромбозу	Москва, издательство «Планида», 2014. – 63 с.

3. Определение и эпидемиология.

Тромбоэмболия легочных артерий (ТЭЛА) - попадание в артерии малого круга кровообращения тромбов и эмболов, которые мигрировали из вен большого круга

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) – наличие тромба в глубокой вене, который может вызвать ее окклюзию. [2014].

ТЭЛА и ТГВ относятся к венозным тромбоэмболическим осложнениям и имеют одни и те же предрасполагающие факторы. Как правило, ТЭЛА является следствием ТГВ. По данным ESC, у 50% пациентов с проксимальным ТГВ при углубленном обследовании выявляется бессимптомная ТЭЛА [8 тэла]. И, наоборот, у 70% пациентов с ТЭЛА выявляется ТГВ нижних конечностей [5, 9 тэла].

ТЭЛА представляет значительно большую опасность для жизни по сравнению с ТГВ. Смертность от острой ТЭЛА составляет от 7 до 11 %, при этом частота рецидивов ТЭЛА в 3 раза выше, чем рецидивов ТГВ [11 тэла]. В течение 1 месяца у 6 пациентов с ТГВ из 100 развивается ТЭЛА.

Распространенность ТЭЛА достаточно высока. Ежегодно ТЭЛА регистрируется у 35 – 40 человек на 100 тысяч населения [2014]. Ежедневно в мире 2300 человек умирают от ТЭЛА. По данным исследования, проведенного в 6 странах Евросоюза (Италии, Испании, Франции, Швеции, Германии, Великобритании) показал, что смертность от ТЭЛА выше, чем от СПИДа, рака груди и предстательной железы и дорожно-транспортных происшествий вместе взятых.

4. Предрасполагающие факторы. В.

Факторы риска.

Сильные предрасполагающие факторы относительный риск >10):

Переломы нижних конечностей (костей голени, бедренной кости)
 Протезирование тазобедренных или коленных суставов
 Большие хирургические операции
 Тяжёлые травмы
 Повреждение спинного мозга

Предрасполагающие факторы средней силы (относительные риск 2-9):

Артроскопические операции на коленном суставе
 Венозные катетеры
 Химиотерапия
 Хроническая сердечная или дыхательная недостаточность
 Заместительная гормональная терапия
 Злокачественные новообразования
 Приём пероральных контрацептивов
 Инсульты с развитием параличей
 Послеродовый период
 Предшествующие эпизоды ВТЭ
 Наследственные тромбофилии

Слабые предрасполагающие факторы (относительный риск < 1)

Постельный режим более 3 дней
 Длительное пребывание в положении сидя (например, в самолёте, в машине)
 Возраст (с возрастом риск повышается)
 Лапароскопические операции (например, холецистэктомия)

Беременность
Варикозная болезнь

КЛИНИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА ТЭЛА

Клинические рекомендации ESC (2008), АНА (2011),
Российские клинические рекомендации по диагностике,
лечению и профилактике венозных тромбоэмболических
осложнений (2014)

	высокий риск (более 15%)	умеренный риск(менее 15%)	низкий риск (менее 1%)
шок	+	–	–
гипотензия (снижение систолического АД <90 мм рт. ст. или падение АД на ≥ 40 мм рт. ст. в течение не менее чем 15 мин, вне связи с аритмией, гиповолемией или сепсисом)	+	–	–

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

	Высокий риск	Умеренный риск
ЭхоКГ-признаки дилатации, гипокинезии или перегрузки ПЖ	+	++-
дилатация ПЖ по результатам спиральной компьютерной томографии	+	++-
повышение в крови уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP) или его N-концевого предшественника (NT-Pro-BNP)	+	++-
– повышение давления в полостях правых отделов сердца по результатам катетеризации сердца	+	++-

МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

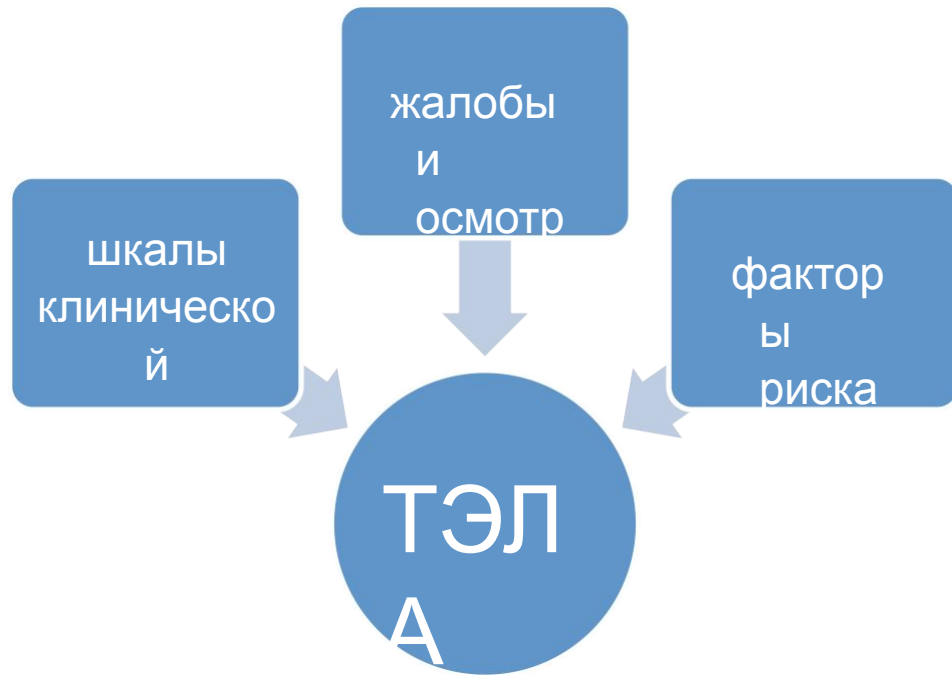
	Высокий риск	Умеренный риск
положительный тест на тропонин Т или I	+	+/-
<p>При наличии клинических маркеров высокого риска (шока, гипотензии) подтверждения принадлежности к группе высокого риска за счет маркеров дисфункции ПЖ и повреждения миокарда не требуется</p>		

Для оценки вероятности развития ТЭЛА по клиническим данным, как правило, используется количественный (балльный) анализ различных симптомов, предложенный Rodger M. и Wells P.S. (2001).

5. Диагностические алгоритмы

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

1. КЛИНИЧЕСКАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ ТЭЛА.



А. Шкала M.W. Roges и P.S. Wells (2001):

- OO – клинические симптомы тромбоза глубоких вен нижних конечностей – 3 балла;
- OO – при проведении дифференциального диагноза ТЭЛА более вероятно, чем другие патологии, – 3 балла;
- OO – тахикардия >100 уд/мин – 1,5 балла;
- OO – иммобилизация или хирургическое вмешательство на протяжении последних 3 дней – 1,5 балла;
- OO – тромбоз глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе – 1,5 балла;
- OO – кровохарканье – 1 балл;
- OO – онкологическая патология в настоящее время или давностью до 6

Женевская шкала (G. le Gal et al., 2006)

- OO – тахикардия ≥ 95 уд/мин – 5 баллов;
- OO – Если сумма не превышает 2 баллов, вероятность ТЭЛА низкая; при сумме тахикардия 75-94 уд/мин – 3 балла;
- OO – клинические признаки тромбоза глубоких вен нижних конечностей (боль при пальпации вены + отек одной конечности) – 4 балла;
- OO – подозрение на тромбоз глубоких вен нижних конечностей (боль в одной конечности) – 3 балла;
- OO – подтвержденные тромбоз глубоких вен нижних конечностей или ТЭЛА в анамнезе – 3 балла;
- OO – хирургическое вмешательство или перелом на протяжении последнего

- – возраст >65 лет – 1 балл.
 ○○ Если сумма не превышает 3 баллов, вероятность ТЭЛА низкая;
 при сумме
 баллов 4-10 – умеренная; ≥ 11 баллов – высокая

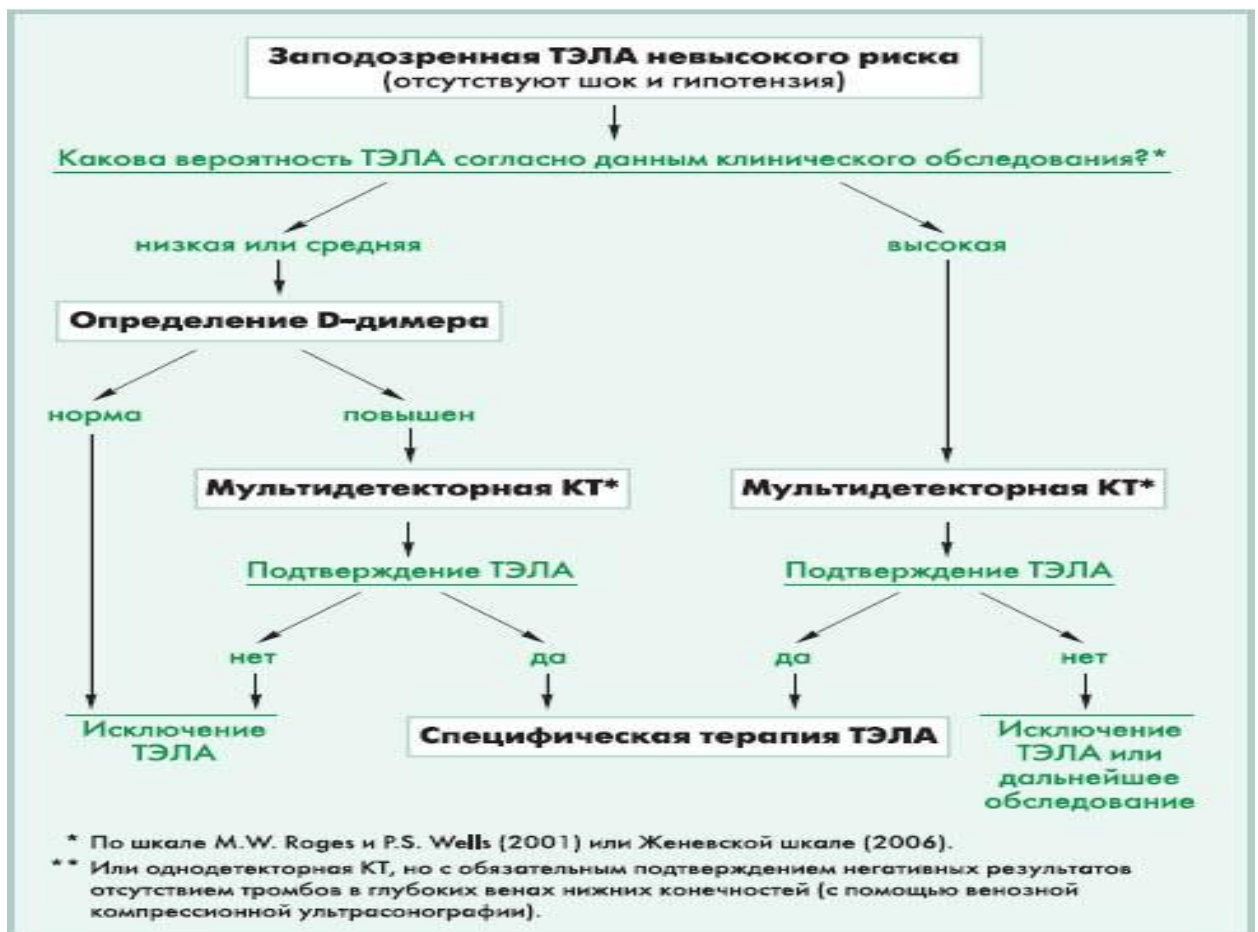
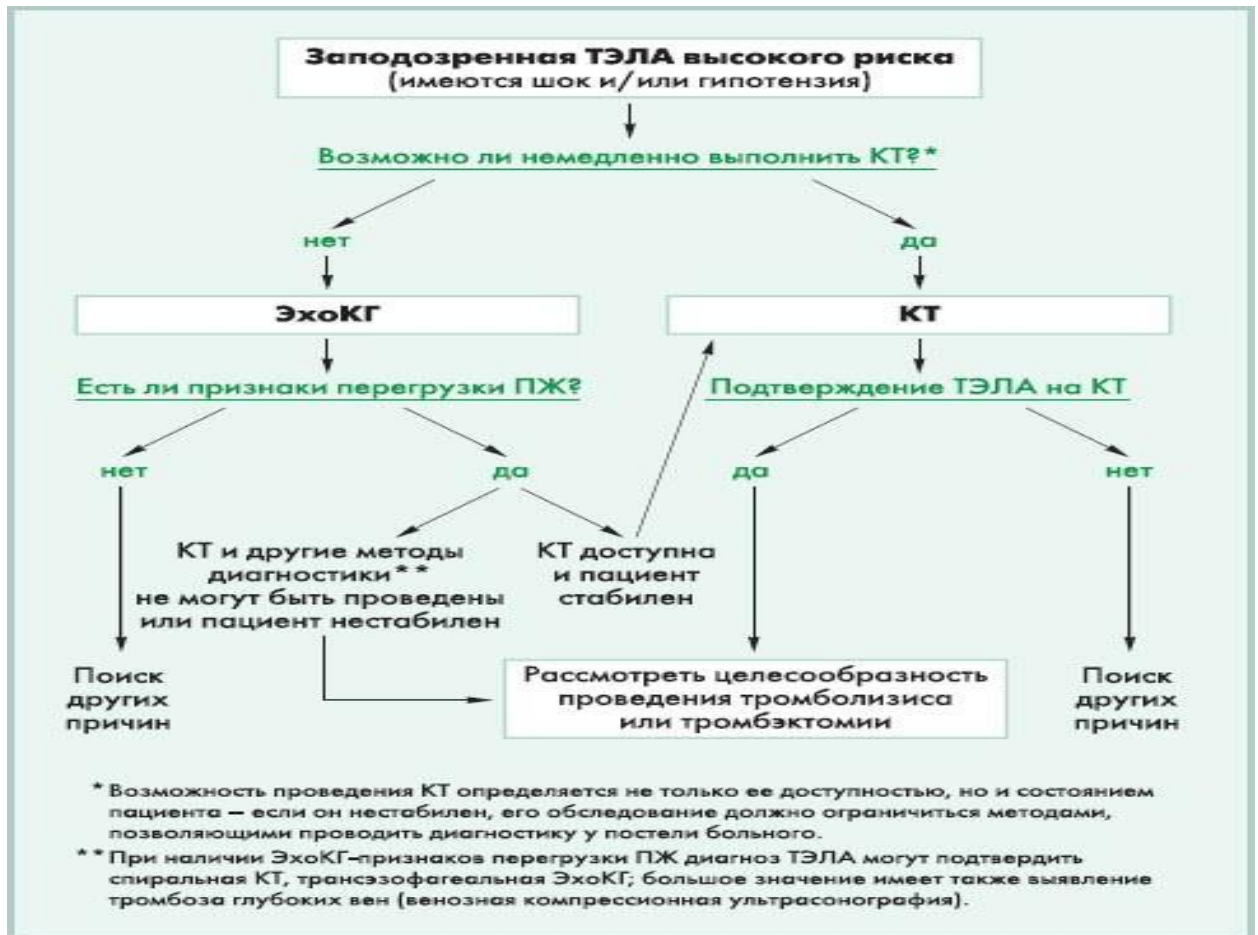
. Б. Жалобы и осмотр



Острая правожелудочковая недостаточность (признаки):

- Набухание и пульсация шейных вен
- расширение границ сердца вправо
- увеличение абсолютной сердечной тупости
- систолический шум у мечевидного отростка
- акцент II тона над легочной артерией
- увеличение печени

○○



6. Лечение.

Лечение ТЭЛА у пациентов высокого риска

- ○ 1. Немедленно должна быть начата антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином (I, A).
- ○ 2. Для профилактики дальнейшего прогрессирования правожелудочковой недостаточности необходимо устранить системную гипотензию. С этой целью рекомендуются вазопрессивные препараты (I, C). У пациентов с низким сердечным выбросом и нормальным АД могут быть использованы добутамин и допамин (IIa, B).
- ○ 3. Не рекомендована агрессивная инфузионная терапия (III, B).
- ○ 4. Пациентам с гипоксемией необходимо проведение оксигенотерапии (I, C).
- ○ 5. У пациентов высокого риска с ТЭЛА, сопровождающейся кардиогенным шоком и/или артериальной гипотензией, показана тромболитическая терапия (I, A).
- ○ 6. Если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, альтернативным методом реперфузии является хирургическая эмболэктомия (I, C).
- ○ 7. Если тромболизис абсолютно противопоказан или оказался неэффективным, в качестве альтернативного метода реперфузии может рассматриваться также чрескожная катетерная эмболэктомия или фрагментация тромба (IIb, C).
- ○

Лечение ТЭЛА у пациентов невысокого (умеренного или низкого) риска

- ○ 1. Антикоагулянтная терапия должна быть начата немедленно у пациентов с высокой или средней вероятностью ТЭЛА еще в процессе диагностики, не дожидаясь окончательного подтверждения диагноза (I, C). Для большинства пациентов в качестве предпочтительного антикоагулянта рекомендуется препарат группы низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукс (I, A), однако у больных с высоким риском геморрагических осложнений, а также в случае наличия тяжелой почечной дисфункции для стартовой антикоагулянтной терапии показан нефракционированный гепарин с удержанием активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) в пределах значений, в 1,5-2,5 раза превышающих нормальный показатель (I, C). Антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином, низкомолекулярным гепарином или фондапаринуксом должна продолжаться не менее 5 дней и может быть заменена на антагонист витамина К только после достижения целевого международного нормализованного отношения (МНО) и удержания его на протяжении как минимум 2 дней (I, C).
- ○ 2. Рутинное использование тромболитической терапии у больных невысокого риска не рекомендовано, но ее целесообразность может быть рассмотрена у некоторых пациентов с умеренным риском (IIb, B). Тромболитическая терапия не показана у пациентов с низким риском (III, B).

Противопоказания к тромболизису.

Абсолютные:

Противопоказания для тромболитизиса (ESC, 2008)

АБСОЛЮТНЫЕ

- Геморрагический инсульт или инсульт неясной природы любой давности.
- Ишемический инсульт в течение 6 мес, ИСКЛЮЧАЯ первые 3 ч.
- Большая травма/хирургия/повреждение головы в предшествующие 3 нед.
- Травма или новообразование центральной нервной системы.

Гастроинтестинальное кровотечение в предшествующий мес
Известное геморрагическое заболевание.

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ

- Транзиторная ишемическая атака в предшествующие 6 мес.
- Пероральная терапия антикоагулянтами.
- Беременность или первая неделя после родов.
- Некомпрессируемые пункции (например, печени или люмбальная)
- Рефрактерная артериальная гипертензия >180/110 мм рт. ст.
- Тяжелые заболевания печени.
- Активная гастродуоденальная язва.
- Инфекционный эндокардит.

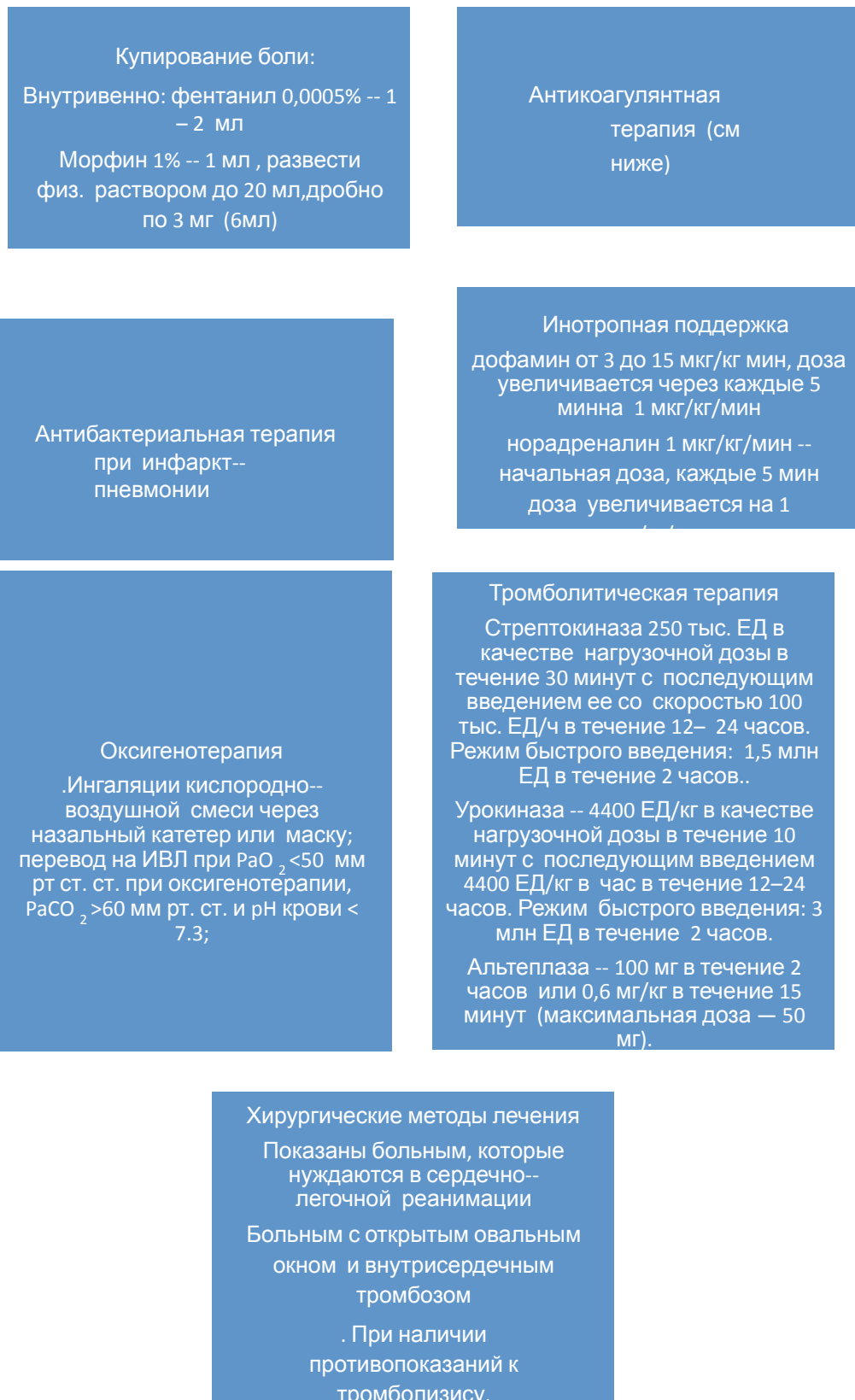
ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТЭЛА

- ○ • Стрептокиназа:
 - ○ а) обычная схема – нагрузочная доза 250 тыс. МЕ (на протяжении 30 мин),
далее 100 тыс. МЕ в час на протяжении 12-24 ч;
 - ○ б) ускоренная схема – 1,5 млн МЕ на протяжении 2 ч.
- ○ 2. Урокиназа:
 - ○ а) обычная схема – нагрузочная доза 4400 МЕ/кг массы тела (на протяжении
10 мин), далее 4400 МЕ/кг массы тела в час на протяжении 12-24 ч;
 - ○ б) ускоренная схема – 3 млн МЕ на протяжении 2 ч;
- ○ 3. rtPA (альтеплаза):
 - ○ а) 100 мг на протяжении 2 ч;
 - ○ б) ускоренная схема – 0,6 мг/кг массы тела на протяжении 15 мин
(максимальная доза 50 мг).

Противотромботическая терапия при ТЭЛА

Препарат	Доза
НФГ	в/в болюс 80 ед/кг (или 5000 ед), далее инфузия 18 ед/кг*ч (<1670 ед/ч или 40000/сут) с контролем через 4–6 часов АЧТВ (в 1,5–2,5 раза выше исходного).
НМГ	Эноксапарин 1 мг/кг 2 раза или 1,5 мг/кг 1 раз п/к.
	Далтепарин 100 МЕ/кг 2 раза или 200 Е/кг 1 раз.
	Надропарин 86 ЕД/кг 2 раза.
Фондапаринукс	Подкожно 1 раз в дозе 5 мг при массе тела <50 кг, 7,5 мг при массе тела 50–100 кг и 10 мг при массе тела >100 кг п/к.

Алгоритм лечения ТЭЛА



У пациентов с ТЭЛА часто встречаются гипоксия и гиперкапния. При повышении давления в правом предсердии больше, чем в левом, в случае открытого овального окна гипоксемия может усугубиться. Гипоксемия купируется ингаляциями

кислорода. При неэффективности проводится неинвазивная вентиляция легких или искусственная вентиляция легких. При проведении ИВЛ необходимо избегать избыточного положительного внутригрудного давления, которое может уменьшить венозный возврат и увеличить степень правожелудочковой недостаточности. Рекомендовано использовать низкие дыхательные объемы (около 6 мл/кг и пиковым давлением не выше 30 см H₂O) [237, 238].

ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА ВЫСОКОГО РИСКА

Антикоагулянты –
нефракционированный гепарин 5000
ед болюсно, затем по 18 ед/кг/час
целевое АЧТВ в 1,5 - 2,5 раз больше
нормы

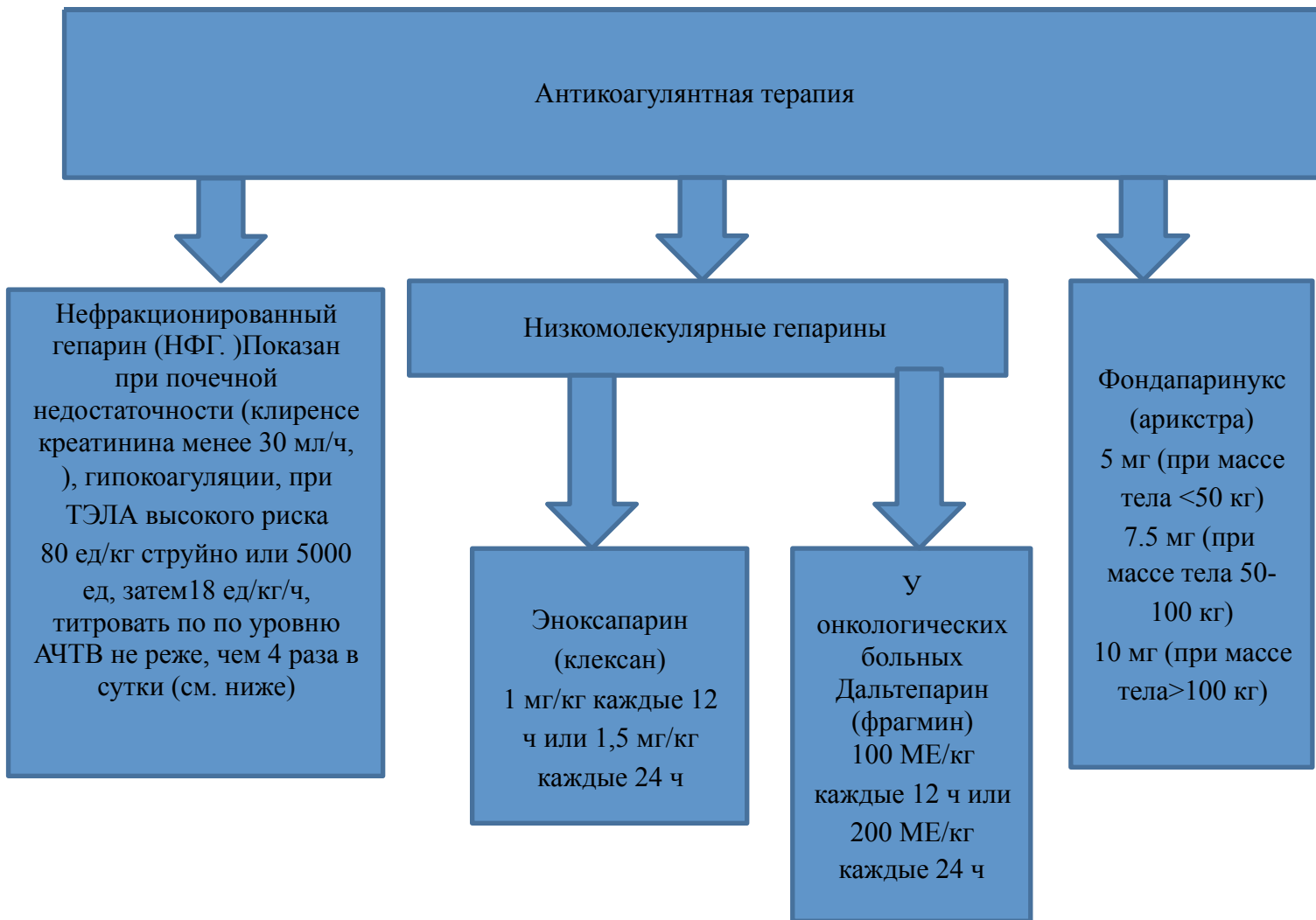
Коррекция гипотонии – дофамин.
Нормадреналин, добутамин

Массивная инфузионная терапия не
показана

Тромболизис

Если тромболизис противопоказан

Хирургическая эмболэктомия
Катетерная эмболэктомия и
фрагментация



АНТАГОНИСТЫ ВИТАМИНА К

- ○ Варфарин назначается с 1 дня заболевания на длительный срок:
- ○ - при обратимых причинах ТЭЛА (операция, травма, острое нехирургическое заболевание, прием эстрогенов, беременность, установка катетера в вену) – 3 – 6 месяцев
- ○ при идиопатической ТЭЛА – не менее 3 месяцев
- ○ при рецидивирующей ТЭЛА – неопределенно долгое время
- ○ У пациентов с онкологическими заболеваниями – НМГ в течение 3 – 6 месяцев, затем переход на варфарин
- ○

НОВЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ ТЭЛА**○ ○ КСАРЕЛТО (РИВАРОКСАБАН)**

- ○ **В исследовании III фазы EINSTEIN-PE показана эффективность препарата компании Bayer Ксарелто® (ривароксабан) в лечении пациентов с тромбозом легочной артерии и профилактике рецидивов венозного тромбоза**
- ○ Ривароксабан равен по эффективности существующему стандарту терапии для лечения тромбоза легочной артерии и вторичной профилактики венозных тромбозов
- ○ У получавших ривароксабан больных отмечалась статистически достоверно более низкая частота массивных кровотечений по сравнению с таковой на фоне применения существующего стандарта терапии
- ○ Ривароксабан – первая возможность использовать монотерапию как для начального этапа лечения, так и для долгосрочной профилактики тромбоза легочной артерии
- ○ **Рекомендована монотерапия ривароксабаном в дозе 15 мг два раза в сутки**
внутри курсом 3 недели, а затем в дозе 20 мг один раз в сутки

Компания Boehringer Ingelheim объявила о направлении на одобрение в

Рекомендации для применения препарата Прадакса® (дабигатрана этексилат) для лечения острого тромбоза глубоких вен и профилактики их рецидивов	Класс	Уровень достоверности
Если ТЭЛА возникла на фоне обратимого (моделируемого) фактора риска, лечение АВК рекомендуется продолжать в течение 3 месяцев	I	A
После идиопатической ТЭЛА применение АВК рекомендуется продолжать не менее 3 месяцев	I	A
У пациентов в первом эпизоде идиопатической ТЭЛА и низким риском кровотечения, у которых может быть достигнута стабильная антикоагуляция, возможно длительное применение пероральных антикоагулянтов	IIb	B
После второго эпизода идиопатической ТЭЛА рекомендуется длительная терапия	I	A
Длительная антикоагулянтная терапия должна сопровождаться регулярной оценкой риска/пользы продолжения лечения	I	C

после ТЭЛА, возникшей на фоне онкологического заболевания, показано назначение НМГ на период 3 – 6 месяцев. По завершении этого срока антикоагулянтную терапию АВК или НМГ продолжают неопределенно долго либо до излечения от рака	IIa I	B C
Доза АВК подбирается так, чтобы МНО находилось на целевом уровне 2,5 (2,0 – 3,0) независимо от длительности лечения	I	A

Примеры клинических диагнозов

Основной Ds: ИБС: Стабильная стенокардия III ФК, ПИКС (2005, 2006). [I20.8].

Осложнение: ХСН IV ФК. ТЭЛА, шок, инфаркт легкого в нижней доле справа, риск высокий.

Основной Ds: Тромбоз вен нижних конечностей. [I80].

Осложнение: ТЭЛА, рецидивирующая (2006, 10.2008, 12.2008), острое легочное сердце, риск средний.

Основной Ds: ТЭЛА, риск средний. [I26.9].

7. Ключевые рекомендации

1. Тяжесть ТЭЛА прежде всего связана с риском ранней смертности (смертности в течение 30 дней госпитализации). Стратификация риска определяется наличием клинических маркеров, маркеров дисфункции правого желудочка и маркеров повреждения миокарда. Подходы к диагностике и лечению ТЭЛА основаны на уровнях риска.
2. При наличии клинических маркеров (шок, гипотензия) диагностируется ТЭЛА высокого риска. При отсутствии признаков высокого риска стратификация основана на наличии или отсутствии признаков дисфункции правого желудочка (ПЖ) и маркеров повреждения миокарда. Средняя степень определяется, если присутствуют симптомы дисфункции ПЖ или повышение уровня тропонинов. Низкая степень риска диагностируется при отсутствии признаков дисфункции ПЖ и увеличения уровня тропонинов.
3. Отдельные клинические симптомы не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью для верификации ТЭЛА. Для определения степени клинической вероятности ТЭЛА используются шкалы клинической вероятности – шкала M.W. Roges и P.S. Wells и Женевская шкала.
4. Гемодинамическая и респираторная поддержка является неотъемлемым компонентом лечения ТЭЛА, осложненной шоком и гипотензией.
5. При подтверждении диагноза ТЭЛА необходимо немедленно начать антикоагулянтную терапию с использованием НФГ, НМГ или фондапаринукса, а в случае ТЭЛА высокого и среднего риска антикоагулянтная терапия должна быть начата еще до установления окончательного диагноза.
6. ТЭЛА, осложненная шоком и гипотонией является абсолютным показанием к проведению тромболитической терапии при отсутствии абсолютных противопоказаний. Тромболизис может быть использован у части пациентов промежуточного риска при невысокой вероятности геморрагических осложнений.

7. С целью предупреждения повторных венозных тромбоэмболий пациентам должны быть назначены непрямые антикоагулянты (АВК) или ингибитор Ха фактора пероральный антикоагулянт ривароксабан. Онкологическим больным назначают НМГ.