

М. В. Котельников

НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ В ЛЕЧЕНИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Клинический госпиталь ГУВД, Москва

Несмотря на то, что тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является широко распространенным заболеванием и занимает 3-е место среди причин смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта, подходы к лечению этого состояния еще в значительной степени не разработаны и представляют сложную задачу для практикующих врачей. К вопросам, еще далеким от разрешения, относятся:

- оценка вероятности развития немассивных ТЭЛА;
- показания к началу антикоагулянтной терапии при немассивных ТЭЛА;
- оптимальная длительность гепаринотерапии (ГТ) и терапии оральными антикоагулянтами (ОАК);
- места тромболитической терапии (ТЛТ) в лечении ТЭЛА;
- значение хирургических методов в лечении ТЭЛА.

Наиболее рациональные пути решения этих проблем отражены в настоящем обзоре.

Современный алгоритм лечения ТЭЛА представлен в табл. 1 [1-3]. Он подразумевает необходимость проведения ГТ (нефракционированным или низкомолекулярным Гепарином) и терапии ОАК у всех пациентов при условии отсутствия противопоказаний к

Таблица 1

Алгоритм лечения ТЭЛА

Тяжесть ТЭЛА	Терапия
Немассивная	1. ГТ (НФГ/НМГ) + ОАК
Субмассивная	1. Тромболизис? 2. ГТ (НФГ/НМГ) + ОАК
Массивная	1. Тромболизис / тромбэктомия 2. ГТ (НФГ/НМГ) + ОАК

этой группе препаратов. Показанием к проведению ТЛТ и тромбоэктомии считается развитие массивной ТЭЛА. Целесообразность ТЛТ при субмассивных ТЭЛА на сегодняшний день не определена.

Стандартом проведения ГТ при ТЭЛА является введение нефракционированного Гепарина (НФГ) в первоначальной дозе 5 000 МЕ внутривенно болюсом с последующим подбором адекватной дозы по активированному частичному тромбопластиновому времени (АЧТВ), которое должно быть в 1,5-2,5 раза выше нормальных значений (что соответствует концентрации Гепарина в плазме в диапазоне 0,2-0,4 МЕ/мл). Определение АЧТВ проводится каждые 4-6 ч до достижения терапевтического диапазона, затем один раз в сутки [2, 3].

К основным недостаткам НФГ относят необходимость длительного (несколько суток) внутривенного введения и индивидуального подбора дозы препарата под контролем АЧТВ.

В связи с этим при венозных тромбозах все шире применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ): надропарин, далтепарин, эноксапарин.

Основные преимущества НМГ перед НФГ:

- более предсказуемый терапевтический эффект и возможность расчета дозы с учетом массы больного, что исключает необходимость контроля над АЧТВ или мониторинга других показателей свертываемости;
- более высокая биодоступность НМГ при подкожном введении (примерно 90 % против 30 % для НФГ), что обеспечивает возможность подкожного введения и длительного применения (до нескольких месяцев) и большую "равномерность" терапевтического эффекта.

Лечебные дозы НМГ назначаются из расчета:

- надропарин — 86 МЕ/кг болюс, затем 86 МЕ/кг через 12 ч подкожно;
- далтепарин — 100 МЕ/кг через 12 ч подкожно или 200 МЕ/кг подкожно один раз в сутки;
- эноксапарин — 1 мг/кг (100 МЕ/кг) через 12 ч подкожно.

Сложным является вопрос о показаниях к началу ГТ при подозрении на немассивную ТЭЛА. Суть проблемы заключается в том, что назначение антикоагулянтной терапии (ГТ + ОАК) до окончательного подтверждения диагноза может принести больше вреда, чем пользы, в связи с возможностью возникновения серьезных кровотечений, которая составляет около 1,5-2,0 % в год. Для сведения к минимуму неоправданного риска кровотечений от антикоагулянтной терапии у этой категории больных рекомендуется [4] стратификация пациентов на три категории: с высокой, средней и низкой клинической вероятностью немассивной ТЭЛА (табл. 2).

Наличие у пациентов от 2,0 до 6,0 баллов (средняя вероятность) или более 6,0 баллов (высокая вероятность) по представленной стратификации является показанием к немедленному началу антикоагулянтной терапии до окончательной верификации

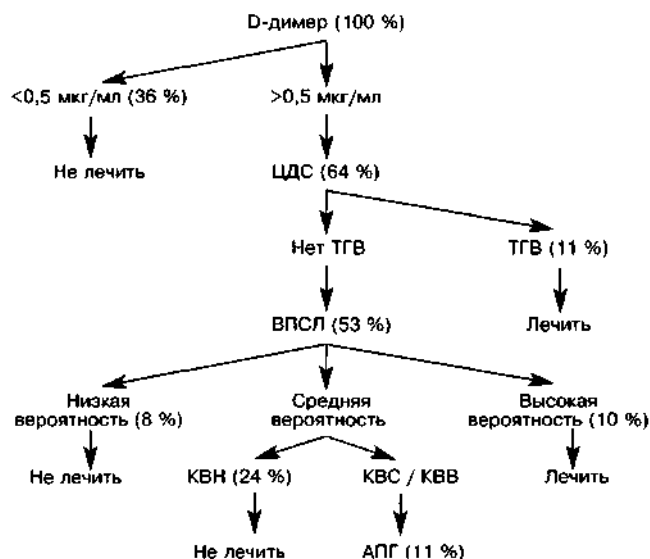


Рис. 1. Алгоритм принятия решения о начале ГТ у больных с низкой клинической вероятностью немассивной ТЭЛА

ВПСЛ — вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких

КВН — клиническая вероятность низкая

КВС — клиническая вероятность средняя

КВВ — клиническая вероятность высокая

ЦДС — цветное доплеровское сканирование

АПГ — ангиопульмонография

ТЭЛА+ — диагноз ТЭЛА верифицирован

ЭЛА — диагноз ТЭЛА исключен

диагноза. Низкой вероятностью развития ТЭЛА считается наличие менее 2,0 баллов. Начало антикоагулянтной терапии до подтверждения диагноза в этой группе больных является нецелесообразным, т. к. риск больших кровотечений более значим, чем польза от антикоагулянтной терапии. В этом случае рекомендуется сначала подтверждение диагноза объективными инструментально-лабораторными методами (рис. 1), и только по результатам обследования решается вопрос о начале ГТ [1-3].

Таблица 2

Стратификация клинической вероятности немассивной ТЭЛА

Наличие клинических симптомов ТГВ (как минимум, отечность нижних конечностей и боли при пальпации по ходу глубоких вен)	3 балла
При проведении дифференциальной диагностики, ТЭЛА является наиболее вероятным диагнозом	3 балла
Тахикардия	1,5 балла
ТГВ и / или ТЭЛА в анамнезе	1,5 балла
Кровохарканье	1,0 балла
Онкопроцесс (в настоящее время или давностью до 6 мес.)	1 балл

При таком подходе отпадает необходимость в проведении антитромботической терапии для 70 % пациентов с низкой вероятностью наличия немассивной ТЭЛА и появляется возможность избежать неоправданного риска возникновения кровотечений, связанных с проведением антикоагулянтной терапии.

Больные с подозрением на массивную ТЭЛА, как правило, относятся к группе с высокой клинической вероятностью ТЭЛА. Дифференциальный диагноз в таких ситуациях проводится между кардиогенным шоком, расслаивающейся аневризмой аорты и тампонадой сердца. Наиболее целесообразно начинать обследование с проведения ЭхоКГ (рис. 2). Выявление признаков острой правожелудочковой недостаточности и косвенных признаков ТЭЛА у пациентов, находящихся в критическом состоянии, может служить поводом к началу проведения ТЛТ даже без использования дополнительных инструментальных методов обследования, подтверждающих диагноз. В случае стабилизации состояния необходима вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких или сКТ с контрастированием. При нестабильной гемодинамике должна быть сделана ангиопульмонография.

Нерешенным вопросом является продолжительность ГТ при ТЭЛА.

Проведенные исследования показали, что 5-дневный курс ГТ является столько же эффективным, как и 10-дневный [5, 6]. Кроме того, более короткие курсы ГТ подразумевают меньшие экономические затраты, уменьшение риска возникновения гепариноиндуцированной тромбоцитопении. Поэтому ГТ рассматривается как "мостик" от начала антикоагулянтной терапии до того момента, когда будет достигнута терапевтическая доза ОАК, которые обычно назначаются одновременно с Гепарином. Рекомендуется прекращать ГТ при достижении тера-

певтической концентрации ОАК ($MNO > 2$ на протяжении 2 последовательных дней).

Практически отсутствуют исследования по длительности ГТ при массивных ТЭЛА и массивных илиофemorальных тромбозах. Не исключено, что в этих случаях могут рассматриваться более длительные периоды начальной ГТ.

Следующая проблема, возникающая у клиницистов, — проблема длительности терапии ОАК. То, что длительная терапия ОАК принадлежит к высокоэффективным методам лечения и профилактики венозных тромбозов, позволяющей значительно снизить количество рецидивов венозных тромбоэмболий (ВТЭ), ни у кого не вызывает сомнений.

Однако существуют диаметрально противоположные данные о зависимости между продолжительностью антикоагулянтной терапии и количеством рецидивов ВТЭ. В исследовании [7] было показано, что более длительная терапия ОАК (6 мес. против 6 нед.) приводит к значительному уменьшению количества рецидивов ВТЭ в течение 2 лет после прекращения приема ОАК. При этом различий в летальности и больших кровотечениях между группами не обнаружено.

Диаметрально противоположные результаты получены [8] при сравнении 2 групп пациентов с идиопатическим проксимальным тромбозом глубоких вен (ТГВ), получавших ОАК в течение 3 и 12 мес, какой-либо разницы в количестве ТЭЛА через 2 года наблюдения выявлено не было.

С учетом имеющихся противоречивых данных, эксперты ЕОК [2] рекомендуют следующую продолжительность терапии ОАК при ВТЭ в зависимости от клинической ситуации:

- ВТЭ при наличии устранимых факторов риска (иммобилизации, хирургические вмешательства, травмы, использование эстрогена) — не менее 3 мес;
- первый эпизод идиопатической ВТЭ — 6 мес;
- первый эпизод ВТЭ при сохранении факторов риска (иммобилизации, хирургические вмешательства, травмы, использование эстрогена) — неопределенно долго (до устранения факторов риска);
- при повторном эпизоде идиопатической ВТЭ или постановке диагноза тромбофилии — продолжительность точно не установлена, но должна быть не менее 12 мес.

Наиболее активно в последнее время изучается вопрос о месте ТЛТ в лечении больных с ТЭЛА. Большинство проведенных рандомизированных исследований, посвященных влиянию ТЛТ на отдаленные исходы заболевания, изучали состояние пациентов преимущественно с субмассивными ТЭЛА [9–12]. В этих исследованиях смертность в группах больных, получавших ТЛТ, колебалась от 0 до 18 % и не отличалась от смертности в группах, получавших ГТ. Только в одном рандомизированном исследовании с участием всего 8 пациентов (!) с массивными ТЭЛА и кардиогенным шоком были получены результаты, достоверно подтверждающие возможность улучше-

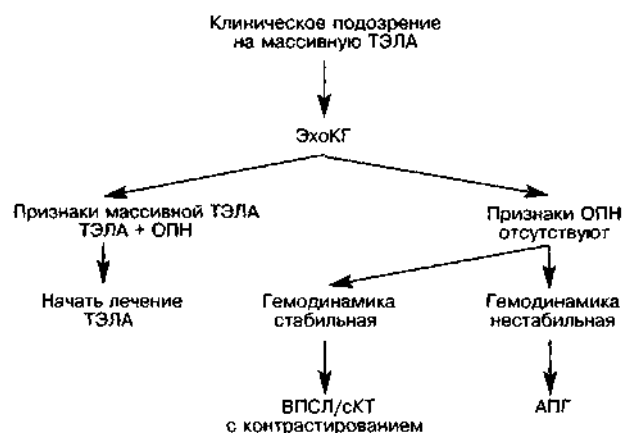


Рис. 2. Алгоритм принятия решения о начале терапии у больных с подозрением на массивную ТЭЛА

ОПН — острая правожелудочковая недостаточность
 ВПСЛ — вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких
 АПГ — ангиопульмонография
 сКТ — спиральная компьютерная томография

нии прогноза жизни у этой категории больных при назначении ТЛТ [13].

Вследствие того, что получены данные о выраженном клиническом эффекте и улучшении показателей центральной гемодинамики (уменьшение давления в легочной артерии, увеличение сердечного индекса, сокращение конечного диастолического давления в правом желудочке) при проведении ТЛТ в остром периоде массивных ТЭЛА [12, 14], ЕОК рекомендован следующий подход к проведению ТЛТ [3]:

- ТЛТ показана при развитии массивных ТЭЛА с явлениями артериальной гипотонии (систолическое АД менее 90 мм рт. ст. или снижение АД на 40 мм рт. ст. более 15 мин, не вызванное вновь возникшими нарушениями ритма сердца, гиповолемией или сепсисом) или шока. ТЛТ при массивных ТЭЛА не проводится при наличии абсолютных противопоказаний. При наличии относительных противопоказаний вопрос решается в индивидуальном порядке;
- вопрос о проведении ТЛТ при субмассивных ТЭЛА (наличие клинических и ЭхоКГ-признаков острой правожелудочковой недостаточности) и отсутствии противопоказаний к ТЛТ решается в индивидуальном порядке в каждом конкретном случае. Тромболитическая терапия не проводится при наличии относительных к ней противопоказаний;
- пациентам без признаков перегрузки правых отделов сердца ТЛТ не показана.

Абсолютными противопоказаниями к тромболитической терапии являются геморрагический инсульт независимо от времени возникновения, ишемический инсульт в течение последних 6 мес, повреждения центральной нервной системы, серьезная травма (хирургическое вмешательство), травма головы в предшествующие 3 нед., желудочно-кишечное кровотечение в предшествующий месяц, геморрагический диатез в анамнезе, расслаивающая аневризма аорты.

Относительные противопоказания: преходящие нарушения мозгового кровообращения в предшествующие 6 мес, прием внутрь антикоагулянтов, беременность, длительные реанимационные мероприятия, неконтролируемая артериальная гипертензия ($> 180/110$ мм рт. ст.), инфекционный эндокардит, тяжелые заболевания печени, обострение язвенной болезни, коагулопатии (количество тромбоцитов $< 100\,000$ куб. мм, протромбиновый индекс $< 50\%$).

Не решен вопрос о сроках и схеме проведения ТЛТ.

Общепринятой схемы проведения ТЛТ не существует. Отсутствуют данные об оптимальных сроках начала ТЛТ и критериев к ее прекращению. Отсутствуют большие рандомизированные исследования, подтверждающие преимущества болюсных схем введения тромболитиков перед длительными инфузиями продолжительностью до 24–72 ч [14].

Food and Drug Administration рекомендует следующие схемы проведения ТЛТ (табл. 3).

В последнее время тромболизис все чаще проводят тканевым активатором плазминогена (альтеплазой), что связано с удобством ее введения (длитель-

Таблица 3

Схемы проведения ТЛТ, рекомендованные *Food and Drug Administration*

Препарат	Болюс	Инфузия	Продолжительность
Альтеплаза		50 мг / ч	2 ч
Урокиназа	4 400 ед / кг	4 400 ед / ч	12 ч
Стрептокиназа	250 000 ед	100 000 ед / ч	24 ч

ность инфузии всего 2 ч) и более низким риском возникновения системных побочных реакций (озноба, лихорадки, гипотензии). Альтеплаза вводится из расчета 100 мг в течение 120 мин. Начальную дозу 10 мг, как правило, вводят внутривенно болюсно в течение 1–2 мин, затем остальные 90 мг — внутривенно капельно в течение 120 мин.

ТЛТ более эффективна в ранние сроки возникновения ТЭЛА — первые 3–7 суток заболевания.

Существенные сложности у практикующих врачей возникают при определении необходимости применения хирургических методов лечения ТЭЛА: постановки кава-фильтра и эмболектomie.

Возможности применения кава-фильтров значительно ограничены по двум причинам:

1. Имеются данные об увеличении частоты рецидивов венозных тромбозов после имплантации кава-фильтров (как ниже места их расположения, так и непосредственно в месте расположения кава-фильтра). По данным литературы, риск тромбоза в месте постановки кава-фильтра составляет 23–36 % [15], что обусловлено тромбогенностью поверхности применяемых кава-фильтров и нарушениями гемодинамики кровотока в месте их постановки.

2. Отсутствием данных рандомизированных исследований о возможности улучшения прогноза жизни при постановке кава-фильтра [16].

Однако, учитывая результаты рандомизированных исследований, показавших возможность сокращения частоты ТЭЛА в остром периоде заболевания [16, 17], *ESC* рекомендует постановку кава-фильтров в следующих клинических ситуациях [3]:

- эпизод венозной тромбоэмболии при наличии абсолютных противопоказаний к терапии антитромботическими препаратами (недавнее хирургическое вмешательство, геморрагический инсульт, продолжающееся или недавно состоявшееся кровотечение);
- рецидив тромбоэмболии на фоне адекватной антикоагулянтной терапии.

Показаниями к постановке кава-фильтра, значение которых до конца не определено, являются такие [17]:

- проведенная легочная эмболектomie;
- массивная легочная эмболия с сохраняющимся риском рецидива тромбоэмболии и высокой вероятностью летального исхода.

Еще более противоречивы данные о показаниях к постановке кава-фильтра пациентам с высоким риском тромбоэмболии (легочное сердце, рецидивирующие тромбоэмболии в анамнезе, онкологические заболевания, травма тазобедренного сустава).

В клинической практике часто ошибочно рассматривается как показание к постановке кава-фильтров визуализация флотирующего тромба в венах нижних конечностей. *G.Pacouret et al.* не обнаружили какой-либо разницы в исходах заболевания при наличии флотирующего тромба между пациентами, получавшими адекватную антикоагулянтную терапию, и пациентами с имплантированным кава-фильтром [18].

В еще меньшей степени определено место эмболектomie при ТЭЛА. В настоящее время отсутствуют рандомизированные исследования, подтверждающие эффективность этой стратегии. Основной целью операции является предотвращение летального исхода от развития острого легочного сердца и обструкции кровотока через легкие. Операция связана с высоким риском летального исхода — 20-50 %. Основной клинической ситуацией, при которой может рассматриваться вопрос о проведении эмболектomie, является субтотальная обструкция ствола легочной артерии или ее главных ветвей при наличии противопоказаний к ТЛТ или неэффективность уже проведенной ТЛТ [17, 19, 20].

Перед проведением легочной эмболектomie необходимо диагностическое обследование, достоверно подтверждающее диагноз и локализацию тромбов в стволе легочной артерии или в ее главных ветвях. Это требование связано с высоким риском операции и необходимостью исключить диагностическую ошибку.

Таким образом, применение хирургических методов в лечении ТЭЛА на сегодняшний день ограничено и является скорее исключением из правил. Некоторые надежды связаны с внедрением в клиническую практику временных кава-фильтров. Однако опыт применения таких фильтров еще недостаточен, чтобы делать выводы о влиянии этого метода лечения на прогноз выздоровления [21-23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Котельников М.В. ТЭЛА: Современные подходы к лечению: Метод, рекомендации / Под ред. Л.Б. Лазебника. М.: Издатель Е.Разумова; 2003.
2. Task Force Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. European Society of Cardiology. Eur. Heart J. 2000; 21: 1301-1336.
3. The Sixth (2000) ACCP guidelines on antithrombotic therapy for prevention and treatment of thrombosis. Chest 2001; 119 (suppl. 1): 1-370.
4. Rodger M., Wells P.S. Diagnosis of pulmonary embolism. Thromb. Res. 2001; 103: 225-238.
5. Gallus A., Jackaman J., Tillett J. et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. Lancet 1986; 2: 1293-1296. (MedlineJ Цит.по: Guide to anticoagulant therapy: Heparin. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001; 103: 2994.
6. Hull R.D., Raskob G.E., Rosenbloom D. et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. N. Engl. J. Med. 1990; 322: 1260-1264.
7. Shulman S., Rhedin A.S., Lindmarker P. et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1661-1665.
8. Agnelli C., Prandoni P., Santamaria M.G. et al. Three month versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep vein thrombosis. N.Engl. J. Med. 2001; 345 (3): 165-169.
9. Agnelli G., Becattini C., Kirschstein T. Thrombolysis versus heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome based meta-analysis. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 2537-2541.
10. Boumanameaux H., Vermeylen J., Collen D. Thrombolytic treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in patient with pulmonary embolism. Ann. Intern. Med. 1985; 103: 64-66.
11. Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L. et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993; 341: 507-511.
12. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 2002; 347: 1143-1150.
13. Jerjes-Sanchez C., Ramirez-Rivera A., Garcia M. de L. et al. Streptokinase and heparine versus heparine alone in massive pulmonary embolism. A "randomized clinical trial. J. Thromb. Thrombolys. 1995; 2: 227-229.
14. Thomas M.D., Chauhan A., More R.S. Pulmonary embolism — an update on thrombolytic therapy. Quart. J. Med. 2000; 93: 261-267.
15. Streiff M.B. Vena caval filters: a comprehensive review. Blood 2000; 95: 3669-3677.
16. Nery Decousus et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. N. Engl. J. Med. 1998; 338: 409-416.
17. Verhaeghe R., Agnelli G., Becattini C et al. Therapeutic aspects of pulmonary embolism. In: Demedts M. et al., eds. Pulmonary vascular pathology: a clinical update. European Respiratory Society; 2004; vol. 9, monograph. 27.
18. Pacouret G. Alison D., Pottier J.M. et al. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep vein thrombosis: a prospective study. Arch. Intern. Med. 1997; 157: 305-308.
19. Meyer G., Tamisier D., Sors H. et al. Pulmonary embolism: a 20 years experience at one center. Ann. Thorac. Surg. 1991; 51: 232-236.
20. Robinson R.J., Fehrenbacher J., Brown J.W. et al. Emergent pulmonary embolism: the treatment for massive pulmonary embolism. Ann. Thorac. Surg. 1986; 42: 52-55.
21. Carcone B., Pernes J.M., Carcopino J.M. et al. Worsening of proximal thrombosis after insertion of a temporary caval filter (3 cases). Rev. Med. Interne 1995; 16 (5): 351-353.
22. torch H., Welger D., Wagner V. et al. Current practice of temporary vena cava filter insertion: a multicenter registry. J. Vase. Interv. Radiol. 2000; 11 (1): 83-88. Comment in: J. Vase. Interv. Radiol. 2000; 11 (10): 1363-1364.
23. Vos L.D., Tielbeek A.V., Bom E.P. et al. The Gunther temporary inferior vena cava filter for short-term protection against pulmonary embolism. Cardiovasc. Intervent. Radiol. 1997; 20 (2): 91-97.