

ЗМІСТ

1. Передмова	4
2. Вступ	4
2.1. Епідеміологія	5
2.2. Фактори схильності	6
2.3. Природний перебіг захворювання.....	6
2.4. Патофізіологія.....	7
2.5. Клінічна класифікація тяжкості тромбоемболії легеневої артерії.....	8
3. Діагностика	8
3.1. Клінічні прояви	9
3.2. Оцінка клінічної вірогідності	10
3.3. Тест на D-димери.....	10
3.4. Комп'ютерна томографічна ангіографія легень	12
3.5. Сцинтиграфія легень.....	13
3.6. Ангіографія легень	13
3.7. Магнітно-резонансна ангіографія	14
3.8. Ехокардіографія	14
3.9. Компресійна ультрасонографія вен	14
3.10. Діагностичні стратегії.....	15
3.11. Нез'ясовані питання.....	18
4. Прогностичний аналіз	20
4.1. Клінічні параметри	20
4.2. Візуалізація правого шлуночка за допомогою ехокардіографії або комп'ютерної томографічної ангіографії	21
4.3. Лабораторні аналізи та біомаркери.....	22
4.4. Комбіновані методи та показники	24
4.5. Стратегія прогностичного аналізу	24
5. Лікування в гострій фазі	25
5.1. Гемодинамічна та респіраторна підтримка	25
5.2. Антикоагулянтна терапія	26
5.3. Тромболітична терапія	30
5.4. Хірургічна емболектомія	33
5.5. Лікування за допомогою черезшкірного катетера	33
5.6. Венозні фільтри.....	34
5.7. Дострокова виписка та амбулаторне лікування	34
5.8. Терапевтичні стратегії.....	35
6. Тривалість антикоагулянтної терапії	40
6.1. Нові пероральні антикоагулянти для тривалого лікування	41
7. Специфічні проблеми	44
7.1. Вагітність	44
7.2. Тромбоемболія легеневої артерії і рак.....	46
7.3. Нетромботична легенева емболія	48
Перелік умовних скорочень	51

Уважаемые коллеги!

В предлагаемом вашему вниманию приложении к Украинскому кардиологическому журналу вы найдете последние междисциплинарные рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В их подготовке приняли участие специалисты, представляющие различные профильные медицинские ассоциации и общества. Они базируются на современных международных стандартах и рекомендациях с учетом особенностей организации медицинской помощи в нашей стране.

Актуальность проблемы обусловлена большой полиморфностью симптомов заболевания и необходимостью проведения широкой дифференциальной диагностики. Больные с риском развития или уже состоявшейся ТЭЛА могут быть госпитализированы в стационарные отделения самых разных специальностей, где не всегда возможна не только диагностика этого состояния, но зачастую активно не рассматривается и подозрение на его возможное развитие. Вместе с тем, число больных с развитием ТЭЛА и ее смертельных исходов стремительно растет во всем мире. Это связывают с изменением образа жизни населения (увеличение массы тела, снижение физической активности и возрастание иммобилизации вследствие длительного сидения за компьютером, просмотра телевизионных программ), наличием множественной сосудистой патологии, широким спектром коморбидных состояний на фоне увеличения возраста пациентов. К сожалению, в нашей стране нет статистических данных относительно распространенности ТЭЛА и ее исходах. В то же время, основываясь на зарубежных данных, в Украине можно ожидать от 70 до 100 тысяч случаев ТЭЛА ежегодно. При этом следует учесть, что у большинства пациентов ТЭЛА не диагностируется при жизни и многие случаи внезапной смерти обусловлены быстрым развитием массивной ТЭЛА. В связи с этим именно объединение усилий врачей различного профиля, организаторов здравоохранения, средств массовой информации могут принести свои плоды в плане раннего выявления больных с развитием или риском развития ТЭЛА с целью предупреждения прогрессирования симптомов, снижения риска ближайшей и отсроченной смерти, уменьшения инвалидизации вследствие формирования посттромбоэмболических осложнений, включая вторичную легочную гипертензию.

В заключение хочу поблагодарить всех специалистов, которые приняли участие в подготовке этих рекомендаций, а всем врачам пожелать успешной и плодотворной работы.

А. Н. Пархоменко
Вице-президент Ассоциации кардиологов Украины,
Президент Ассоциации по неотложной кардиологии,
член-корр. НАМН Украины, д.м.н., профессор

Діагностика та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії

Робоча група експертів Асоціації кардіологів України,
Асоціації з невідкладної кардіології, Асоціації судинних хірургів,
Асоціації кардіохірургів, Асоціації пульмонологів,
Асоціації анестезіологів-реаніматологів України

Робоча група:

член-кор. НАМН України, проф. О.М. Пархоменко – модератор;
член-кор. НАМН України, проф. К.М. Амосова;
академік НАМН України, проф. Г.В. Дзяк;
академік НАМН України, проф. В.М. Коваленко;
член-кор. НАМН України, проф. В.З. Нетяженко;
член-кор. НАМН України, проф. Б.М. Тодуров; проф. Л.Г. Воронков;
проф. О.А. Коваль; проф. М.П. Копиця; проф. О.А. Крикунов; проф. О.А. Лоскутов;
проф. В.К. Тащук; проф. В.Й. Целуйко; проф. Л.М. Чернуха; проф. А.І. Ячник;
д.м.н. О.І. Іркін; д.м.н. С.М. Кожухов; к.м.н. Б.І. Голобородько; к.м.н. Я.М. Лутай

1. ПЕРЕДМОВА

У рекомендаціях узагальнено та оцінено основні фактичні дані щодо конкретної проблеми з метою надання допомоги фахівцям охорони здоров'я у виборі найефективнішої стратегії лікування кожного пацієнта, з огляду на вплив конкретного діагностичного або терапевтичного засобу на результати лікування, а також на відношення між можливим ризиком і користю від такого лікування. Настанови та рекомендації мають допомогти лікарям приймати рішення в їхній щоденній практиці. Проте остаточне рішення в кожному окремому випадку приймає відповідальний фахівець/фахівці охорони здоров'я в ході консультацій із самим пацієнтом та особою, що його доглядає, залежно від обставин (табл. 1 і 2).

2. ВСТУП

Цей документ складено відповідно до настанов Європейського товариства кардіологів, присвячених питанням терапії тромбоемболії легеневої артерії. Багато положень цих настанов

не втратили чинності або навіть додатково підтвержені, однак нові дані розширили та певним чином змінили наші знання, що стосуються оптимальної діагностики, оцінки й лікування пацієнтів з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА). До нових аспектів поточної версії, що мають найбільшу клінічну значущість, належать:

1. Нещодавно виявлені фактори, що сприяють розвитку венозної тромбоемболії.
2. Спрощення правил складання клінічних прогнозів.
3. Стандартизовані за віком максимальні рівні D-димеру.
4. Субсегментарна ТЕЛА.
5. Неочікувана, клінічно непередбачувана ТЕЛА.
6. Попереднє виділення груп із середнім ступенем ризику розвитку ТЕЛА.
7. Початок терапії антагоністами вітаміну К.
8. Лікування та профілактика рецидивів венозної тромбоемболії за допомогою нових прямих антикоагулянтів.
9. Ефективність та безпека реперфузійної терапії у пацієнтів, що входять до групи середнього ступеня ризику.

Таблиця 1
Класи рекомендацій

Клас рекомендацій	Визначення	Запропоноване формулювання
Клас I	Наявність доказів та/або загальної згоди щодо доцільності, користі та ефективності відповідного методу лікування чи процедури	Рекомендовано/ Показано до застосування
Клас II	Суперечливі докази та/або розбіжність думок щодо користі/ефективності відповідного лікування чи процедури	
Клас IIa	Більшість доказів/думок схиляється в бік користі/ефективності відповідного лікування чи процедури	Має бути розглянуте
Клас IIb	Докази/думки підтверджують користь/ефективність значно менш переконливо	Може бути розглянуте
Клас III	Наявність доказів чи загальної згоди на користь того, що лікування або процедура некорисна/неефективна, а в деяких випадках може зашкодити	Не рекомендується

Таблиця 2
Рівні доказовості

Рівень доказовості A	Дані, отримані з кількох рандомізованих клінічних досліджень чи метааналізів
Рівень доказовості B	Дані, отримані з одного рандомізованого клінічного дослідження або масштабних нерандомізованих досліджень
Рівень доказовості C	Узгоджена думка експертів та/або результати невеликих досліджень, ретроспективних досліджень або відомості з реєстрів

10. Дострокова виписка зі стаціонару та лікування ТЕЛА в домашніх умовах (амбулаторне).

11. Сучасні методи діагностики та лікування хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ).

12. Офіційні рекомендації щодо лікування ТЕЛА під час вагітності та в онкохворих.

Згадані нові аспекти включені у вже існуючі рекомендації з тим, щоб запропонувати оптимальні та об'єктивно перевірені стратегії лікування хворих з підозрюваною або підтвердженою ТЕЛА.

2.1. Епідеміологія

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) включає два різних стани: тромбоз глибоких вен (ТГВ) і ТЕЛА. ВТЕ – третє за поширеністю захворювання серцево-судинної системи, що зустрічається із загальною частотою 100–200 випадків на 100 000 осіб населення на рік. ВТЕ в гострій фазі може закінчуватися летально або переходити в хронічну форму з втратою дієздатності, але її також часто можна попередити.

Гостра ТЕЛА є найтяжчим проявом ВТЕ. Оскільки в більшості випадків ТЕЛА розвивається внаслідок ТГВ, велика кількість існуючих даних щодо епідеміології цього захворювання, факторів ризику та природної динаміки були отримані в ході досліджень з вивчення ВТЕ загалом.

Важко визначити епідеміологію ТЕЛА, оскільки вона може бути безсимптомною або виявленою випадково, а іноді першим проявом ТЕЛА стає раптова смерть. Загалом, ТЕЛА є основною причиною смертності, поширеності захворювання та госпіталізації в Європі. Згідно з оцінками, складеними на базі епідеміологічної моделі, в 2004 році понад 317 000 летальних випадків в шести країнах Європейського Союзу (загальна кількість населення – 454,4 млн осіб) пов'язані з ВТЕ. З них частка раптової фатальної ТЕЛА становила 34 %, смерті внаслідок недіагностованої раніше ТЕЛА – 59 %. Правильний діагноз ТЕЛА при житті було поставлено тільки у 7 % пацієнтів, що передчасно померли. Оскільки пацієнти старше 40 років мають підвищений ризик розвитку ТЕЛА порівняно з молодшими

особами і з кожним наступним десятиліттям цей ризик зростає майже вдвічі, очікується, що в майбутньому буде діагностовано ще більше випадків ТЕЛА (та можливо летальних випадків внаслідок ТЕЛА).

За даними досліджень, частота розвитку ВТЕ у дітей становить 53–57 випадків за рік на 100 000 госпіталізованих пацієнтів та 1,4–4,9 випадку на 100 000 осіб населення.

2.2. Фактори схильності

Перелік факторів (ризиків), що сприяють розвитку ВТЕ, представлено в *табл. 1*. Виділено велику кількість зовнішніх та генетичних факторів схильності. Існує думка, що ВТЕ є результатом взаємодії між індивідуальними факторами ризику розвитку ВТЕ в пацієнта (зазвичай постійного характеру) та факторами ризику, притаманними для групи пацієнтів (зазвичай тимчасового характеру). Вважається, що протягом періоду від 6 тижнів до 3 місяців до діагностування виникнення ВТЕ провокується наявністю тимчасових чи зворотних факторів ризику (таких як хірургічні втручання, травми, іммобілізація, вагітність, прийом пероральних контрацептивів або застосування гормонозамісної терапії) і не провокується, якщо згадані фактори відсутні. Також можливий розвиток ТЕЛА за відсутності будь-яких відомих факторів ризику. Наявність стійких (на відміну від провідних, тимчасових) факторів ризику може впливати на прийняття рішення стосовно тривалості антикоагулянтної терапії після першого епізоду ТЕЛА.

Поширена травма, хірургічне втручання, переломи нижніх кінцівок, заміна суглобів та ушкодження спинного мозку є потужними провокуючими факторами розвитку ВТЕ. Онкологічні захворювання – широко відомі фактори схильності до виникнення ВТЕ. Ступінь ризику ВТЕ змінюється залежно від типу раку; найвищий ризик характерний для пухлин системи крові, раку легень, пухлин ШКТ, раку підшлункової залози та мозку. Крім цього, онкологічні захворювання є потужним фактором ризику смерті від будь-яких причин після епізоду ВТЕ.

Серед жінок репродуктивного віку найпоширенішим фактором схильності до розвитку ВТЕ вважають застосування пероральних засобів контрацепції. ВТЕ під час вагітності – основна причина материнської смертності. Найвищий ризик спостерігається протягом тре-

тього триместру вагітності та впродовж 6 тижнів після пологів і в майже 60 разів вищий через 3 місяці після пологів, ніж у невагітних жінок. Екстракорпоральне запліднення ще більше посилює ризик ВТЕ, асоційованої з вагітністю. В ході крос-секційного дослідження, дані щодо якого були отримані з реєстру Швеції, загальний ризик ТЕЛА (порівняно з ризиком у жінок відповідного віку, які народили свою першу дитину без застосування екстракорпорального запліднення) збільшувався особливо протягом першого триместру вагітності [відношення ризиків (HR) 6,97; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,21–21,96]. Абсолютна кількість жінок з ТЕЛА була низькою в обох групах (3 і 0,4 випадки на 10 000 вагітностей у першому триместрі та 8,1 і 6,0 випадків на 10 000 вагітностей загалом). У жінок посткліматеричного періоду, що отримують гормонозамісну терапію, спостерігаються дуже різні ступені ризику ВТЕ, що залежать від застосовуваних препаратів.

Встановлено, що інфекції є поширеним провокуючим фактором госпіталізації пацієнтів з приводу ВТЕ. Переливання крові та застосування стимуляторів еритропоезу також пов'язуються з підвищенням ризику розвитку ВТЕ.

У дітей ТЕЛА зазвичай асоціюється з ТГВ та дуже рідко є неспровокованою. Ймовірними ініціюючими факторами ТЕЛА вважаються серйозні хронічні захворювання та центральні венозні катетери.

Можна розглядати ВТЕ як складову широкого спектра серцево-судинних захворювань, при цьому такі поширені фактори ризику, як паління, надмірна маса тіла, гіперхолестеринемія, гіпертензія та цукровий діабет, є спільними і для захворювань артерій, зокрема атеросклерозу. Однак, принаймні частково, тут може спостерігатися непрямої зв'язок, зумовлений впливом ішемічної хвороби серця та, у випадку паління, онкологічними захворюваннями. Інфаркт міокарда та серцева недостатність посилюють ризик ТЕЛА, і навпаки, пацієнти з ВТЕ мають підвищений ризик розвитку в подальшому інфаркту міокарда та інсульту.

2.3. Природний перебіг захворювання

У більшості пацієнтів із симптомним ТГВ спостерігається проксимальний тромбоз, укладнений в 40–50 % випадків ТЕЛА, часто без клінічних проявів.

За даними з реєстрів та виписок у невідібраних пацієнтів з ТЕЛА або ВТЕ показники 30-денної смертності з усіх причин становили 9–11 %, а показники смертності протягом 3 місяців – 8,6–17 %. Після гострого епізоду ТЕЛА часто спостерігається неповне розчинення тромбів у легенях, про що свідчать дефекти перфузії легень. У дослідженні М. Miniati та співавт. (2006) перфузійна сцинтиграфія легень показала наявність аномалій у 35 % пацієнтів через рік після гострого епізоду ТЕЛА, незважаючи на те що в 90 % випадків ступінь обструкції судин легень становив < 15 %. За сучасними оцінками, частота випадків підтвердженої ХТЕЛГ після неспровокованого виникнення ТЕЛА становить близько 1,5 % (з широким діапазоном значень, отриманим переважно в дослідженнях на невеликих групах), при цьому більшість випадків трапляються протягом 24 місяців після ТЕЛА.

Ризик рецидивів ВТЕ розглядався більш детально. Згідно з накопиченими даними загальна частка пацієнтів з ранніми рецидивами ВТЕ (що отримують терапію антикоагулянтами) становить 2,0 % через 2 тижні, 6,4 % через 3 місяці і 8 % через 6 місяців. Загальна частка пацієнтів з пізніми рецидивами ВТЕ (через 6 місяців і в більшості випадків після припинення антикоагулянтної терапії) досягала 13 % через 1 рік, 23 % через 5 років і 30 % через 10 років. Загалом, здається, що частота рецидивів не залежить від клінічних проявів (ТГВ або ТЕЛА) першого епізоду, але рецидиви ВТЕ вірогідно виникають у тій самій клінічній формі, що й індексний епізод (тобто, якщо спостерігається після ТЕЛА, ймовірніше за все відбудеться новий епізод саме ТЕЛА). Рецидиви виникають частіше після множинних епізодів ВТЕ, ніж після одиночного, та після неспровокованої ВТЕ, ніж при тимчасових факторах ризику, зокрема хірургічних втручаннях. Частота рецидивів також вища у жінок, що продовжують приймати гормони після епізоду ВТЕ, та у хворих, що мали ТЕЛА або тромбоз проксимальних вен, а не дистальних (вени гомілки). Підвищення рівня D-димеру під час антикоагулянтної терапії або після її припинення вказує на підвищений ризик розвитку рецидиву; з іншого боку, поодинокі тромбофілічні дефекти мають низьку прогностичну цінність, а антикоагулянтна терапія, виходячи з даних тестів на тромбофілію, не зменшує частоту рецидивів ВТЕ.

2.4. Патофізіологія

Гостра ТЕЛА впливає як на кровообіг, так і на процес газообміну. Правошлуночкова недостатність внаслідок перевантаження тиском вважається основною причиною смерті при тяжкій ТЕЛА.

Підвищення тиску в легеневій артерії відбувається тільки, якщо тромбоемболами закупорено понад 30–50 % загальної площі поперечного перетину русла легеневої артерії. Індуковане ТЕЛА звуження судин, яке зумовлюється вивільненням тромбоксану А₂ та серотоніну, сприяє первинному збільшенню легеневого судинного опору після ТЕЛА, яке можна ліквідувати за допомогою судинорозширювальних засобів]. Анатомічна обструкція та вазоконстрикція призводять до підвищення легеневого судинного опору та пропорційного зниження піддатливості артерій.

Різке зростання легеневого судинного опору викликає розширення правого шлуночка (ПШ), внаслідок чого змінюються скорочувальні властивості міокарда ПШ згідно з законом Франка – Старлінга. Збільшення тиску та об'єму в ПШ приводить до посилення напруження в його стінках та розтягування міоцитів. Подовжується час скорочення ПШ, а нейрогуморальна активація викликає стимуляцію інотропної та хронотропної функцій. Разом із системною вазоконстрикцією згадані компенсаторні механізми збільшують тиск у легеневій артерії, поліпшуючи кровоток через заблоковане легенево судинне русло і в такий спосіб забезпечується тимчасова стабілізація системного тиску крові (артеріального – АТ). Негайна адаптація можлива в обмеженому обсязі, оскільки не призначений для цього ПШ з тонкими стінками може створювати середній тиск у легеневій артерії не вище 40 мм рт. ст.

Внаслідок подовження часу скорочення ПШ до етапу ранньої діастоли в лівому шлуночку (ЛШ), міжшлуночкова перегородка відхиляється вліво. Десинхронізація шлуночків може посилюватися виникненням блокади правої ніжки пучка Гіса. В результаті цього ускладнюється наповнення ЛШ на етапі ранньої діастоли, що може призвести до зниження СВ та сприяти розвитку системної гіпотензії й гемодинамічної нестабільності.

До того ж зв'язок між підвищеним рівнем циркулюючих біомаркерів ураження міокарда та раннім несприятливим результатом хвороби

свідчить, що ішемія ПШ відіграє важливу патофізіологічну роль під час гострої фази ТЕЛА. Хоча інфаркт ПШ після ТЕЛА зустрічається рідко, ймовірно, що дисбаланс між обсягом надходження кисню та потребою в ньому може викликати ураження кардіоміоцитів та ще більше знизити скорочувальну здатність.

Узагальнені дані щодо шкідливого впливу гострої ТЕЛА на міокард ПШ та кровообіг представлено на *рис. 1*.

Дихальна недостатність при ТЕЛА є переважно наслідком гемодинамічних розладів. В результаті низького серцевого викиду (СВ) зменшується насичення змішаної венозної крові киснем. Крім цього, ділянки зниженого кровотоку в закупорених судинах разом з ділянками надмірного кровотоку в капілярному руслі, що забезпечується неушкодженими судинами, призводять до вентиляційно-перфузійного дисбалансу, який сприяє розвитку гіпоксемії. У майже третини пацієнтів при ехокардіографії виявляють скидання крові справа наліво через відкрите овальне вікно. Причиною цього явища є інверсний перепад тиску між правим і лівим передсерддями, що може викликати тяжку гіпоксемію й збільшувати ризик парадоксальної емболії та інсульту. Крім цього, навіть якщо вони не впливають на гемодинаміку, невеликі дистальні емболи можуть утворювати ділянки внутрішньоальвеолярної кровотечі і приводити до кровохаркан-

ня, плевриту та плеврального випоту, зазвичай слабого ступеня. Такі клінічні прояви називають «інфарктом легені».

2.5. Клінічна класифікація тяжкості тромбоемболії легеневої артерії

Клінічна класифікація тяжкості епізоду гострої ТЕЛА складена на базі оцінки ризику ранньої смертності, пов'язаної з ТЕЛА, що визначається як госпітальна смертність або смертність впродовж 30 днів (*рис. 2*). Представлена стратифікація, що має важливе значення як для діагностичних, так і для терапевтичних стратегій, запропонованих у цих настановах, виходить з даних клінічного стану пацієнта на момент оцінки, при цьому ТЕЛА високого ступеня ризику підозрюється чи підтверджується за наявності шоку чи стійкої артеріальної гіпотензії, а ТЕЛА невисокого ступеня ризику – за відсутності згаданих факторів.

3. ДІАГНОСТИКА

У цих Настановах та з метою клінічного застосування використовується термін «підтверджена ТЕЛА», який означає, що вірогідність виникнення ТЕЛА є досить високою й вимагає призначення специфічного лікування, а термін «виключена ТЕЛА» означає, що вірогідність роз-

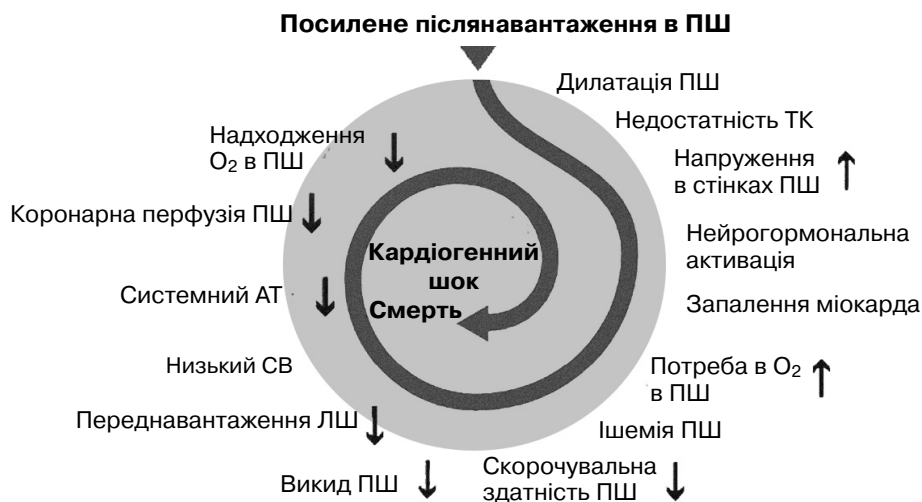


Рис. 1. Провідні фактори, що сприяють розвитку гемодинамічного колапсу при гострій тромбоемболії легеневої артерії. ТК – трикуспідальний клапан.

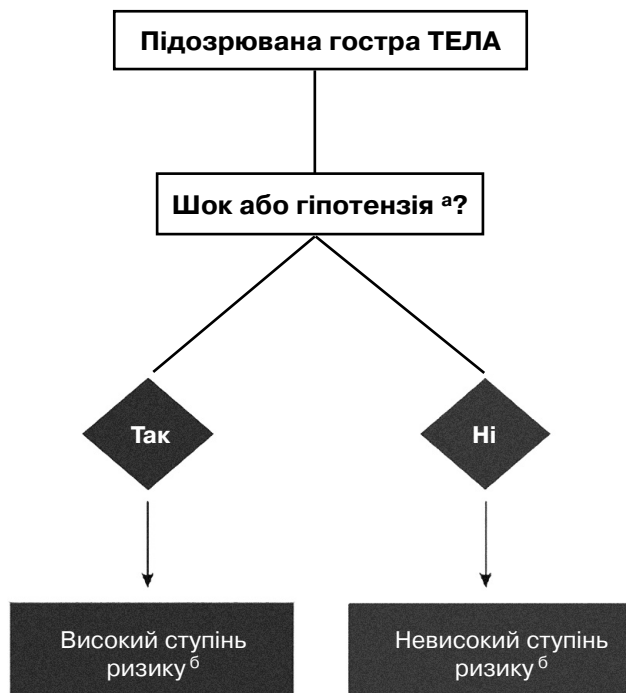


Рис. 2. Первинна стратифікація ризиків при гострій тромбоемболії легеневої артерії.

^а Визначається при систолічному АТ < 90 мм рт. ст. або при зниженні систолічного АТ на ≥ 40 мм рт. ст. на > 15 хвилин, крім випадків, коли причиною виявлена вперше аритмія, гіповолемія або сепсис.

^б Враховуючи оцінку госпітальної та 30-денної смертності, пов'язаної з ТЕЛА.

витку ТЕЛА є настільки малою, що виправдовує утримання від специфічного лікування з прийнятно низьким ступенем ризику.

3.1. Клінічні прояви

Оскільки клінічні ознаки та симптоми ТЕЛА є неспецифічними (табл. 3), то часто це захворювання своєчасно не діагностують. Якщо в пацієнта клінічні прояви викликають підозри щодо розвитку ТЕЛА, необхідно оперативно провести додаткове об'єктивне обстеження. У більшості пацієнтів підозри щодо ТЕЛА виникають за наявності задишки, болю у грудях, немотивованої тахікардії, передсинкопального чи синкопального стану та/або кровохаркання.

Артеріальна гіпотензія й шок виникають рідко, проте є важливими клінічними проявами, оскільки можуть свідчити про тромбоемболію магістральних судин та/або суттєве зменшення гемодинамічного резерву. Непритомність виникає не часто, проте може розвиватися незалежно від наявності гемодинамічної нестабільності. Зрештою, ТЕЛА може бути повністю безсимптомною та виявлятися випадково під час проведення обстеження з метою діагностики іншого захворювання або під час розтину.

Біль у грудях є частим симптомом ТЕЛА, що виникає внаслідок підвищення тиску у легеневій артерії, подразнення плеври через інфаркт легень, спричинений емболією периферичних судин. При тромбоемболії магістральних судин біль у грудях може мати типовий для стенокардії характер, що вимагає проведення диференційованої діагностики на наявність гострого коронарного синдрому (ГКС) або розшарування аор-

Таблиця 3

Клінічні характеристики пацієнтів з підозрою на ТЕЛА у відділенні інтенсивної терапії (за матеріалами Поллака та співавт. (Pollack et al.), 2011)

Ознака	ТЕЛА підтверджено (n=1880)	ТЕЛА не підтверджено (n=528)
Задишка	50 %	51 %
Плевральний біль	39 %	28 %
Кашель	23 %	23 %
Біль за грудниною	15 %	17 %
Жар	10 %	10 %
Кровохаркання	8 %	4 %
Непритомність	6 %	6 %
Біль в одній нижній кінцівці	6 %	5 %
Ознаки ТГВ (припухлість однієї кінцівки)	24 %	18 %

ти. В разі центральної форми ТЕЛА може спостерігатися гостра і тяжка задишка, тоді як при невеликій периферичній ТЕЛА задишка часто незначна й може мати тимчасовий характер. У пацієнтів із серцевою недостатністю або захворюваннями легенів прогресування задишки може бути єдиним симптомом ТЕЛА.

Відомості про фактори схильності до розвитку ВТЕ дуже важливі для визначення вірогідності виникнення ТЕЛА, рівень якої підвищується разом зі збільшенням їх кількості, однак у 30 % пацієнтів з ТЕЛА будь-які провокуючі фактори не виявляються. Гіпоксемія вважається типовою ознакою гострої ТЕЛА, що визначається під час проведення аналізу на гази крові, проте до 40 % пацієнтів мають нормальний рівень насичення артеріальної крові киснем, а 20 % – нормальний альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем. Наявність гіпокапнії також є досить частою ознакою захворювання. На рентгенограмі грудної клітки часто виявляють відхилення від норми, проте, незважаючи на переважно неспецифічний характер цього дослідження щодо діагностики ТЕЛА, його проведення може бути корисним для виключення інших причин задишки або болю у грудях. Зміни на електрокардіограмі свідчать про переважання ПШ, зокрема інверсія зубця Т у відведеннях V1–V4, комплекс QR в V1, класичний тип S1Q3T3 та неповна або повна блокада правої ніжки пучка Гіса можуть допомогти у встановленні діагнозу. Проте такі зміни на електрокардіограмі зазвичай характерні для тяжких випадків ТЕЛА; при менш серйозних формах єдиним відхиленням від норми може бути синусова тахікардія, що спостерігається у 40 % пацієнтів. Зрештою, гостра ТЕЛА може супроводжуватися передсердною аритмією, найчастіше фібриляцією передсердь.

3.2. Оцінка клінічної вірогідності

Вагомість клінічної оцінки було підтверджено результатами кількох розширених досліджень, у тому числі PROPED («Проспективне дослідження методів діагностики ТЕЛА»). Клінічна оцінка зазвичай включає проведення типових досліджень, зокрема рентгенографії грудної клітки та електрокардіограми, з метою диференціальної діагностики. Однак клінічним оцінкам бракує стандартизації, у зв'язку з чим було розроблено кілька детальних правил складання клінічних прогнозів. Одним з найчастіше засто-

совуваних прогностичних правил є правило, запропоноване Уеллсом та співавторами (Wells et al.) (табл. 4). Це правило пройшло розширену валідацію з використанням як триступеневої класифікації (низька, середня та висока вірогідність ТЕЛА), так і двоступеневої класифікації (ймовірна наявність ТЕЛА чи відсутня ймовірність наявності ТЕЛА). Женевська шкала також є простим і стандартизованим методом (див. табл. 4).

Нещодавно згадані дві шкали – Уеллса і Женевська – були спрощені з метою поширення їх застосування в клінічній практиці (див. табл. 4) та пройшли зовнішню валідацію. Незалежно від того, яка шкала застосовується, пропорція пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА орієнтовно становить 10 % у категорії з низьким рівнем вірогідності, 30 % у категорії із середнім рівнем вірогідності та 65 % у категорії з високим клінічним рівнем вірогідності при використанні трирівневої класифікації. У разі використання дворівневої класифікації частка пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА орієнтовно становить 12 %.

3.3. Тест на D-димери

При гострому тромбозі спостерігається зростання концентрації D-димеру в плазмі внаслідок одночасної активації процесів коагуляції та фібринолізу. Розвиток ТЕЛА або ТГВ у пацієнтів з нормальним рівнем D-димеру є мало ймовірним, що свідчить про високу негативну прогностичну значущість D-димеру. З іншого боку, активація фібринолізу також реєструється при різних станах, таких як рак, запалення, кровотеча, травма, хірургічне втручання та некроз. Відповідно позитивна прогностична значущість підвищеного рівня D-димеру є низькою і тести на D-димери не підходять для підтвердження ТЕЛА.

У відділенні невідкладної допомоги негативні результати тесту на D-димери в комбінації з даними клінічної вірогідності можуть виключити наявність захворювання без подальшого проведення аналізів у близько 30 % пацієнтів з підозрою на ТЕЛА.

Специфічність D-димеру при підозрі на ТЕЛА постійно знижується з віком і у хворих старше 80 років становить близько 10 %. Нові дані вказують на необхідність застосування скоригованих за віком межових значень показника з метою поліпшення достовірності тесту на D-димер в осіб

Таблиця 4
Правила клінічного прогнозування тромбоемболії легеневої артерії

Параметри Шкала Уеллса	Прийняття клінічних рішень, бали	
	Оригінальна версія ^а	Спрощена версія ^б
Попередні випадки ТЕЛА або ТГВ	1,5	1
ЧСС ≥ 100 за 1 хв	1,5	1
Хірургічне втручання або іммобілізація протягом останніх 4 тижнів	1,5	1
Кровохаркання	1	1
Злоякісна пухлина, що активно розвивається	1	1
Клінічні ознаки ТГВ	3	1
Альтернативний діагноз менш вірогідний, ніж ТЕЛА	3	1
Клінічна вірогідність		
Трирівнева шкала		
Низька	0–1	Відомості відсутні
Середня	2–6	Відомості відсутні
Висока	≥ 7	Відомості відсутні
Дворівнева шкала		
Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–4	0–1
Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 5	≥ 2
Переглянута Женевська шкала	Оригінальна версія ^в	Спрощена версія ^г
Попередні випадки ТЕЛА або ТГВ	3	1
ЧСС		
75–94 за 1 хв	3	1
≥ 95 за 1 хв	5	2
Хірургічне втручання або переломи протягом останнього місяця	2	1
Кровохаркання	2	1
Злоякісна пухлина, що активно розвивається	2	1
Біль в одній нижній кінцівці	3	1
Біль при пальпації глибоких вен нижньої кінцівки та набряки однієї нижньої кінцівки	4	1
Вік > 65 років	1	1
Клінічна вірогідність		
Трирівнева шкала		
Низька	0–3	0–1
Середня	4–10	2–4
Висока	≥ 11	≥ 5
Дворівнева шкала		
Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА	0–5	0–2
Ймовірна наявність ТЕЛА	≥ 6	≥ 3

ЧСС – частота скорочень серця.

^а P.S. Wells та співавт. (2000). ^б N.S. Gibson та співавт. (2008) ^в G. Le Gal та співавт. (2006) ^г F.A. Klok та співавт. (2008).

похилого віку. Стандартизовані за віком межові значення (вік $\times 10$ мкг/л для осіб старше 50 років) дозволили підвищити специфічність з 34 до 46 % зі збереженням чутливості на рівні понад 97 %. Рівень D-димеру також часто підвищується

в онкохворих, госпіталізованих пацієнтів та під час вагітності. Відповідно кількість пацієнтів, у яких має бути перевірено рівень D-димеру для виключення одного випадку ТЕЛА (кількість перевірених хворих на одного діагностованого) ко-

Таблиця 5

Діагностичні результати застосування різних методів визначення D-димеру для виключення гострої тромбоемболії легеневої артерії (за даними відповідних досліджень)

Дослідження	Тест на D-димери	Кількість пацієнтів, n	Поширеність ТЕЛА, %	Випадки виключення ТЕЛА за результатами тесту на D-димери та клінічна вірогідність ^a , n (%)	Тримісячний ризик тромбоемболії % (95 % ДІ)
Carrier, 2009 (метааналіз)	Vidas exclusion	5622	22	2246 (40)	0,1 (0,0–0,4)
Kearon, 2006; Wells, 2001	SimpliRed	2056	12	797 (39)	0,0 (0,0–0,5)
Leclercq, 2003; ten Wolde, 2004; van Belle, 2006	Tinaquant	3508	21	1123 (32)	0,4 (0,0–1,0)

^a Низька або середня клінічна вірогідність чи мала ймовірність ТЕЛА, залежно від досліджень.

ливається в діапазоні від 3 для відділення невідкладної допомоги до ≥ 10 в особливих ситуаціях. Негативна прогностична значущість (негативного) результату тесту на D-димер залишається високою в цих випадках (табл. 5).

3.4. Комп'ютерна томографічна ангіографія легень

Після впровадження в медичну практику мультidetекторної комп'ютерної томографічної ангіографії (МДКТ), що вирізняється високими характеристиками просторової та часової роздільної здатності та якістю артеріального контрастування, КТ-ангіографія стала найпоширенішим методом дослідження судин легенів у пацієнтів з підозрою на ТЕЛА. Вона дозволяє отримати належну візуалізацію легеневих артерій щонайменше до сегментного рівня. В дослідженні ROPED II чутливість МДКТ становила 83 %, специфічність – 96 % (переважно для чотирidetекторного обстеження).

Показник позитивної прогностичної значущості виявився високим (92–96 %) у пацієнтів з середньою або високою клінічною вірогідністю розвитку ТЕЛА в поєднанні з позитивними результатами комп'ютерної томографії (КТ) і значно нижчим (58 %) у хворих з низькою передтестовою ймовірністю ТЕЛА. Таким чином, лікарям слід бути особливо обережними у випадках, коли виникає невідповідність між клінічною оцінкою та результатом МДКТ.

Узагальнені дані свідчать, що негативний результат МДКТ є досить надійним критерієм ви-

ключення наявності ТЕЛА у пацієнтів, що мають невисоку клінічну вірогідність розвитку ТЕЛА. Питання щодо необхідності проведення додаткового обстеження пацієнтів з негативними результатами КТ та високою клінічною вірогідністю ТЕЛА залишається суперечливим. Дані МДКТ з ознаками ТЕЛА на сегментному або більш проксимальному рівні у пацієнтів з не низькою клінічною вірогідністю розвитку захворювання є достатнім критерієм для підтвердження ТЕЛА, однак, враховуючи невисоку позитивну прогностичну значущість МДКТ у пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю розвитку ТЕЛА, слід розглянути можливість проведення додаткових обстежень, особливо у випадках, коли локалізація кров'яних згустків обмежується сегментарними чи субсегментарними артеріями.

Клінічна значущість ізольованої субсегментарної ТЕЛА за результатами КТ-ангіографії залишається спірною. Позитивна прогностична значущість таких результатів є невеликою, і єдність думок дослідників залишається незадовільною щодо цього дистального рівня. В таких ситуаціях доцільно застосовувати компресійну ультрасонографію (КУСГ), щоб переконатися у відсутності у пацієнта ТГВ, який потребує лікування. У хворих з ізольованою субсегментарною ТЕЛА та відсутністю проксимального ТГВ рішення щодо проведення лікування приймається індивідуально з урахуванням клінічної вірогідності та ризику розвитку кровотеч.

Проблема випадкового виявлення клінічно невідомої ТЕЛА під час КТ набуває дедалі більшого поширення й зустрічається при про-

веденні торакальних КТ-обстежень з частотою 1–2 %, більш за все серед хворих на рак, але також в осіб з пароксизмальною фібриляцією передсердь або серцевою недостатністю й фібриляцією передсердь в анамнезі. Обґрунтованих даних, виходячи з яких можна було б скласти рекомендації щодо лікування непідозрюваної ТЕЛА за допомогою антикоагулянтів, немає, однак більшість експертів дотримуються думки, що в онкохворих та пацієнтів з наявністю кров'яних згустків у дільових або більш проксимальних ділянках слід проводити терапію антикоагулянтами.

3.5. Сцинтиграфія легень

Вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія (ВПС) – традиційний засіб діагностики, що застосовується при підозрі на ТЕЛА. Цей метод досить безпечний, оскільки зареєстровано лише декілька алергічних реакцій. Обстеження здійснюється з використанням внутрішньовенного введення макроагрегатів альбуміну, міченого технецієм ($Tc-99m$), які блокують невелику частину легеневих капілярів і у такий спосіб дозволяють провести сцинтиграфічну оцінку легеневої перфузії. Перфузійне сканування доповнюється вентиляційним компонентом, в якому можуть застосовуватись різні індикатори, такі як ксенон-133, аерозолі, марковані $Tc-99m$ або мікрочастки вуглецю (Technegas). Метою вентиляційного сканування є підвищення специфічності: при гострій формі ТЕЛА очікуються нормальні показники вентиляції в сегментах з гіпоперфузією (невідповідність).

Процедура з щадним застосуванням радіаційного навантаження та контрастного засобу ВПС підходить переважно для використання в амбулаторних умовах серед пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю та нормальними результатами рентгенографії грудної клітки в осіб молодого віку (зокрема жінок), при вагітності, у пацієнтів з анафілактичними реакціями в анамнезі на тлі контрастних речовин та випадками розвитку серйозної алергії, при тяжкій нирковій недостатності, а також у хворих з мієломою та парапротеїнемією. Бажано застосовувати трирівневу класифікацію, за якою результати сканування можуть бути такі: нормальні (виключають наявність ТЕЛА), високого ступеня вірогідності (розглядається діагностування ТЕЛА у більшості пацієнтів) та недіагностичні. Аналіз останнього

дослідження PLOPED II підтверджує ефективність вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії для діагностики ТЕЛА: висока вірогідність ТЕЛА, встановлена під час сцинтиграфії, дозволяє підтвердити ТЕЛА, а нормальний результат сцинтиграфії – виключити її наявність. Виконання тільки перфузійного сканування прийнятне для пацієнтів з нормальними показниками рентгенографії легень; у цьому випадку будь-який виявлений перфузійний дефект може вважатись таким, що не відповідає вентиляції. Недіагностична середня вірогідність ТЕЛА зустрічається досить часто і викликає серйозну критику, оскільки передбачує потребу в проведенні додаткових діагностичних обстежень.

Згідно з результатами останніх досліджень, отримання даних за допомогою однофотонної емісійної КТ разом з низькодозованою КТ чи без неї може знизити частоту недіагностичних результатів.

3.6. Ангіографія легень

Ангіографія легень протягом десятиліть залишається «золотим стандартом» для діагностики або виключення ТЕЛА, проте сьогодні застосовується рідко, оскільки менш інвазійна КТ-ангіографія забезпечує таку саму діагностичну точність. Ангіографія легень частіше використовується для здійснення контролю під час проведення черезшкірної терапії за допомогою катетера у разі гострої ТЕЛА. Цифрова субтракційна ангіографія вимагає введення меншої кількості контрастної речовини, ніж традиційна кіноангіографія, та має відмінну якість візуалізації периферичних легеневих судин у пацієнтів, які можуть затримувати дихання під час дослідження; вона є менш корисною для візуалізації основних легеневих артерій через артефакти серцевого руху.

Діагностика гострої ТЕЛА ґрунтується на прямих ознаках наявності тромбу у двох проекціях, що проявляється як дефект наповнення або як «ампутація» гілки легеневої артерії. Цифрова субтракційна ангіографія дозволяє візуалізувати в субсегментарних артеріях навіть невеликі тромби, розмір яких не перевищує 1–2 мм, однак у різних дослідженнях спостерігається значна варіабельність результатів діагностики на цьому рівні. Значущість непрямих ознак ТЕЛА, зокрема повільного руху контрастної речовини у судинах, локальної гіперперфузії та за-

тримки чи обмеження відтоку з легеневих вен, не було підтверджено, у зв'язку з чим такі ознаки не можна вважати діагностичними. Для кількісного визначення ступеня обструкції просвіту судин може використовуватися шкала Міллера (Miller).

Під час проведення ангиографії легенів з метою оцінки тяжкості ТЕЛА реєструються гемодинамічні показники. У пацієнтів з порушенням гемодинаміки розмір контрастної речовини має бути зменшено, а виконання невибіркових ін'єкцій у таких хворих забороняється.

3.7. Магнітно-резонансна ангиографія

Дані досліджень свідчать, що цей метод, незважаючи на його перспективність, ще не підготований для застосування в клінічній практиці через його низьку чутливість, значний відсоток недоказових обстежень та низький рівень доступності у більшості невідкладних ситуацій.

3.8. Ехокардіографія

Гостра ТЕЛА здатна спричинити підвищення тиску та дисфункцію в ПШ, що може бути виявлено за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ). Враховуючи особливі анатомічні розміри ПШ, не існує окремого ехокардіографічного параметра, який дозволяє швидко одержати надійну інформацію про розмір чи функцію ПШ. У зв'язку з цим ехокардіографічні критерії для діагностики ТЕЛА під час проведення різних досліджень можуть варіювати. Через заявлену негативну прогностичну цінність на рівні 40–50 %, негативний результат не може виключати ТЕЛА. З іншого боку, ознаки переважання чи дисфункції ПШ також можуть бути виявлені за відсутності гострої ТЕЛА і бути ознаками супутніх захворювань серця або легенів. Ехокардіографія може допомогти у разі диференційованої діагностики причин шоку шляхом виявлення тампонади перикарда, гострої дисфункції клапанів, серйозної генералізованої чи місцевої дисфункції ЛШ, розшарування аорти чи гіповолемії. У пацієнтів з порушеною гемодинамікою та підозрою на ТЕЛА явні ознаки підвищення тиску і дисфункції ПШ є підставою для застосування невідкладної реперфузійної терапії з приводу ТЕЛА, якщо оперативне проведення КТ-ангіографії не є доцільним.

Мобільні тромби в правій частині серця під час проведення трансторакальної чи черезстравохідної ЕхоКГ (чи КТ-ангіографії) виявлено

менш ніж у 4 % пацієнтів з ТЕЛА, проте цей показник може сягати 18 % в умовах інтенсивної терапії. Мобільні тромби в правій стороні серця фактично підтверджують діагноз ТЕЛА, а їх наявність супроводжується дисфункцією ПШ і високим рівнем ранньої смертності. Відповідно, черезстравохідна ехокардіографія може проводитися для виявлення емболів в основних легеневих артеріях в особливих клінічних умовах та може мати діагностичну цінність для пацієнтів з нестабільною гемодинамікою через високий рівень поширеності двосторонньої центральної емболії легеневих судин у більшості таких випадків.

3.9. Компресійна ультрасонографія вен

У більшості випадків ТЕЛА виникає внаслідок ТГВ нижньої кінцівки. Під час проведення досліджень з використанням флебографії ТГВ було виявлено у 70 % пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА. Сьогодні КУСГ майже повністю замінила флебографію при діагностиці ТГВ. Чутливість КУСГ становить 90 %, а специфічність – орієнтовно 95 % щодо симптомного ТГВ. КУСГ дозволяє виявляти ТГВ у 30–50 % пацієнтів з ТЕЛА, а діагностування проксимального ТГВ у пацієнтів з підозрою на ТЕЛА вважається достатнім для призначення антикоагулянтної терапії без проведення додаткового обстеження.

У разі підозри на ТЕЛА проведення КУСГ може обмежуватись простим дослідженням у чотирьох проекціях (у паховій області та в підколінній ямці). Неповна компресія вени, що свідчить про наявність тромбу, є єдиним достовірним діагностичним критерієм ТГВ, тоді як показники кровотоку є ненадійними. Діагностична ефективність КУСГ при підозрі на ТЕЛА може бути підвищена шляхом проведення повної ультрасонографії, включаючи дистальні вени. Під час останніх досліджень було визначено кількість пацієнтів з підозрами на ТЕЛА та позитивними результатами D-димер-тесту, в яких можна було виявити ТГВ за допомогою повної КУСГ. Діагностична ефективність повної КУСГ майже вдвічі перевищувала проксимальну КУСГ, проте у значного відсотка (26–36 %) пацієнтів з дистальним ТГВ за результатами проведення торакальної МДКТ ТЕЛА не було виявлено. Для порівняння позитивний результат проксимальної КУСГ має високе прогностичне значення для виявлення ТЕЛА, що підтверджується даними розширеного проспек-

Таблиця 6

Затверджені критерії діагностики тромбоемболії легеневої артерії (виходячи із застосування неінвазивних тестів) у пацієнтів, що не мають шоку чи гіпертензії, залежно від клінічної вірогідності

Діагностичний критерій	Клінічна вірогідність ТЕЛА				
	Низька	Середня	Висока	Маловірогідна ТЕЛА	Вірогідна ТЕЛА
Виключення діагнозу ТЕЛА					
D-димер-тест					
Негативний результат, високочутлива технологія	+	+	–	+	–
Негативний результат, помірночутлива технологія	+	±	–	+	–
КТ-ангіографія грудної клітки					
Нормальний результат тільки МДКТ	+	+	±	+	±
ВПС					
Нормальний результат перфузійної сцинтиграфії легень	+	+	+	+	+
Недіагностичний результат сцинтиграфії легень ^a та негативний проксимальний показник КУСГ	+	±	–	+	–
Підтвердження діагнозу ТЕЛА					
КТ-ангіографія грудної клітки показує ТЕЛА принаймні на сегментарному рівні	+	+	+	+	+
Висока вірогідність за даними ВПС	+	+	+	+	+
Проксимальний ТГВ, діагностований під час КУСГ	+	+	+	+	+

+/темносіра комірка – дійсний діагностичний критерій (не потребує додаткового обстеження); –/світлосіра комірка – недійсний критерій (обов'язково необхідне проведення додаткових обстежень); ±/біла комірка – сумнівний критерій (може розглядатися додаткове обстеження). ^a Результати сцинтиграфії легень з низькою чи середньою вірогідністю захворювання, за класифікацією PLOPED.

тивного дослідження, під час якого 524 пацієнтам було проведено МДКТ і КУСГ. Чутливість КУСГ для виявлення ТЕЛА під час проведення МДКТ становила 39 %, а специфічність – 99 %. Позитивний результат проксимальної КУСГ у пацієнтів з підозрою на ТЕЛА є більш ймовірним серед хворих, що мають ознаки та симптоми ураження вен нижніх кінцівок, ніж при безсимптомному перебігу захворювання.

3.10. Діагностичні стратегії

Частота підтверджених випадків ТЕЛА у пацієнтів, що проходять діагностичне обстеження з приводу підозри на захворювання, за результатами великих досліджень залишається досить низькою (10–35 %). З огляду на це, доцільно користуватись діагностичними алгоритмами (табл. 6). Також пропонується застосовувати різ-

ні комбіновані клінічні оцінки, визначення D-димеру та процедури медичної візуалізації, що пройшли валідацію.

Недотримання науково обґрунтованих діагностичних стратегій, зокрема відмова від проведення антикоагулянтної терапії, пов'язувалось із суттєвим збільшенням кількості епізодів ВТЕ та випадків раптової смерті протягом 3 місяців подальшого спостереження.

3.10.1. Підозрювана тромбоемболія легеневої артерії, що супроводжується шоком або гіпотензією

Запропонована стратегія представлена на рис. 3. Підозрювана ТЕЛА з високим ступенем ризику – це стан, що характеризується прямою загрозою для життя пацієнта, і хворі з такими симптомами, як шок або гіпотензія, представ-

ляють реальну клінічну проблему. Зазвичай клінічна вірогідність ТЕЛА в таких випадках є високою, а перелік станів для диференціальної діагностики включає гострі клапанні дисфункції, тампонаду, ГКС та аневризму аорти з розшаруванням. Найбільш доцільним методом первинної діагностики в такій ситуації є приліжкова трансторакальна ехокардіографія, яка дозволяє виявити ознаки гострої легеневої гіпертензії та дисфункцію ПШ, якщо внаслідок гострої ТЕЛА у пацієнта розвивається гемодинамічна декомпенсація. У хворих з нестабільним станом ознаки дисфункції ПШ за даними ЕхоКГ є достатньою підставою для проведення негайної реперфузії без подальших обстежень. На користь цього

рішення може свідчити виявлення (в поодиноких випадках) тромбу в правих відділах серця. Додаткові приліжкові процедури діагностичної візуалізації включають черезстраховідну ехокардіографію, яка, при можливості її виконання, дозволяє візуалізувати тромб безпосередньо в легеневій артерії та її основних гілках, та КУСГ, за допомогою якої можна виявити проксимальний ТГВ. Одразу після стабілізації стану пацієнта внаслідок підтримуючого лікування необхідно остаточно підтвердити діагноз з використанням КТ-ангіографії.

У пацієнтів з нестабільним станом, що одразу були направлені до лабораторії катетеризації з підозрами на ГКС, після виключення наявності

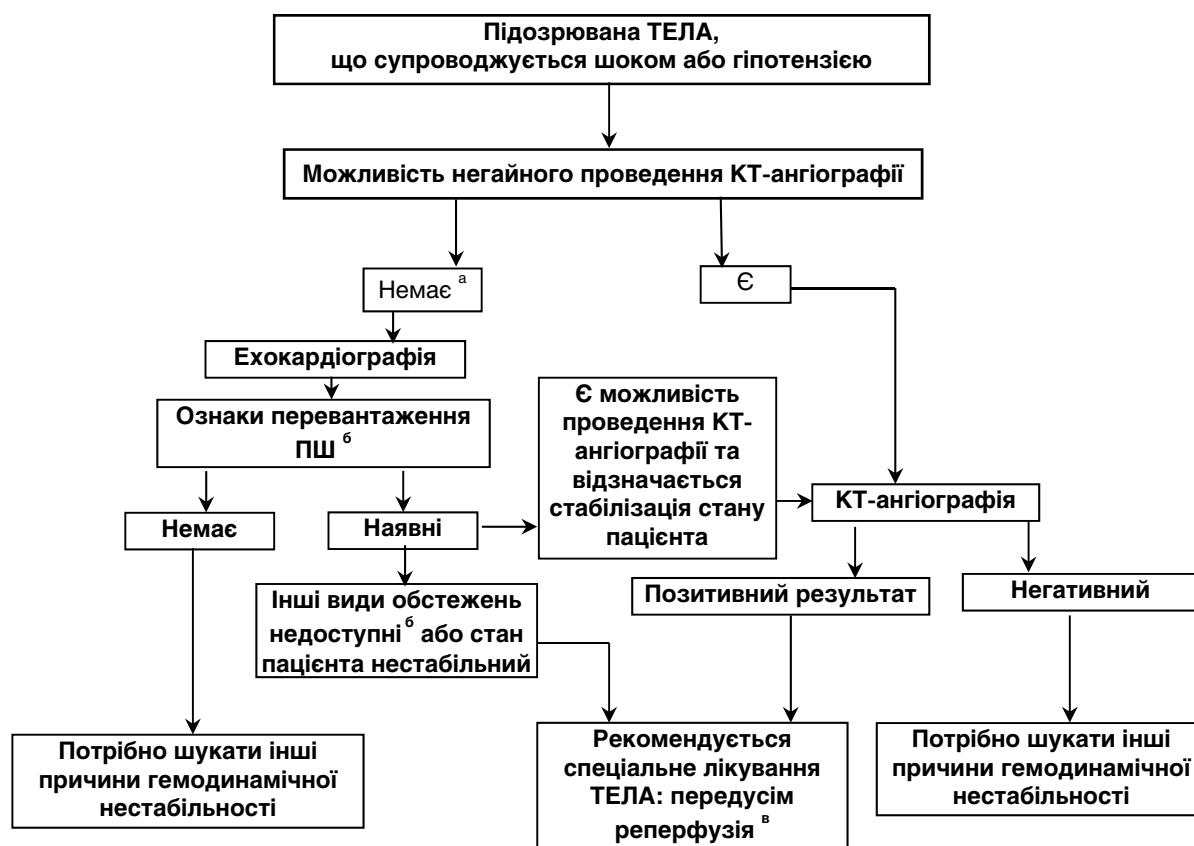


Рис. 3. Запропонований алгоритм обстеження пацієнтів з приводу підозри на ТЕЛА високого ступеня ризику, що супроводжується шоком або гіпотензією.

^a Охоплює всі випадки, коли пацієнт перебуває в такому критичному стані, за якого можна провести тільки приліжкове обстеження.

^б Крім виявленої дисфункції ПШ, в деяких випадках приліжкова трансторакальна ЕхоКГ може безпосередньо підтвердити наявність ТЕЛА при візуалізації рухливих тромбів у правих відділах серця. Додаткові приліжкові процедури діагностичної візуалізації включають черезстраховідну ЕхоКГ, яка дозволяє виявити емболі в легеневій артерії та її основних гілках, та двосторонню КВУСГ, що може підтвердити тромбоз глибоких вен і в такий спосіб сприяти прийняттю рішень щодо лікування в невідкладних ситуаціях.

^в Тромболізис або, як варіант, хірургічна емболектомія чи лікування за допомогою катетера (п. 5).

ГКС можна розглянути питання про проведення діагностики за допомогою легеневої ангиографії, за умови, що ТЕЛА вважається вірогідним альтернативним діагнозом і якщо лікування з використанням черезшкірного катетера є одним з можливих методів терапії.

3.10.2. Підозрювана тромбоемболія легеневої артерії, що не супроводжується шоком або гіпотензією

Стратегії, засновані на застосуванні методу КТ-ангіографії (рис. 4)

КТ-ангіографія стала основним методом торакальної діагностичної візуалізації з приводу підозрюваної ТЕЛА, однак не слід застосовувати КТ як першочерговий діагностичний тест.

У пацієнтів, що потрапили до відділення невідкладної допомоги, необхідно визначити рівень D-димеру плазми та оцінити клінічну вірогідність захворювання, що є першим логічним кроком діагностики і дозволяє виключити ТЕЛА у близько 30 % випадків, при цьому ризик розвитку тромбоемболії протягом 3 наступних місяців у таких хворих, що не отримували лікування, становить

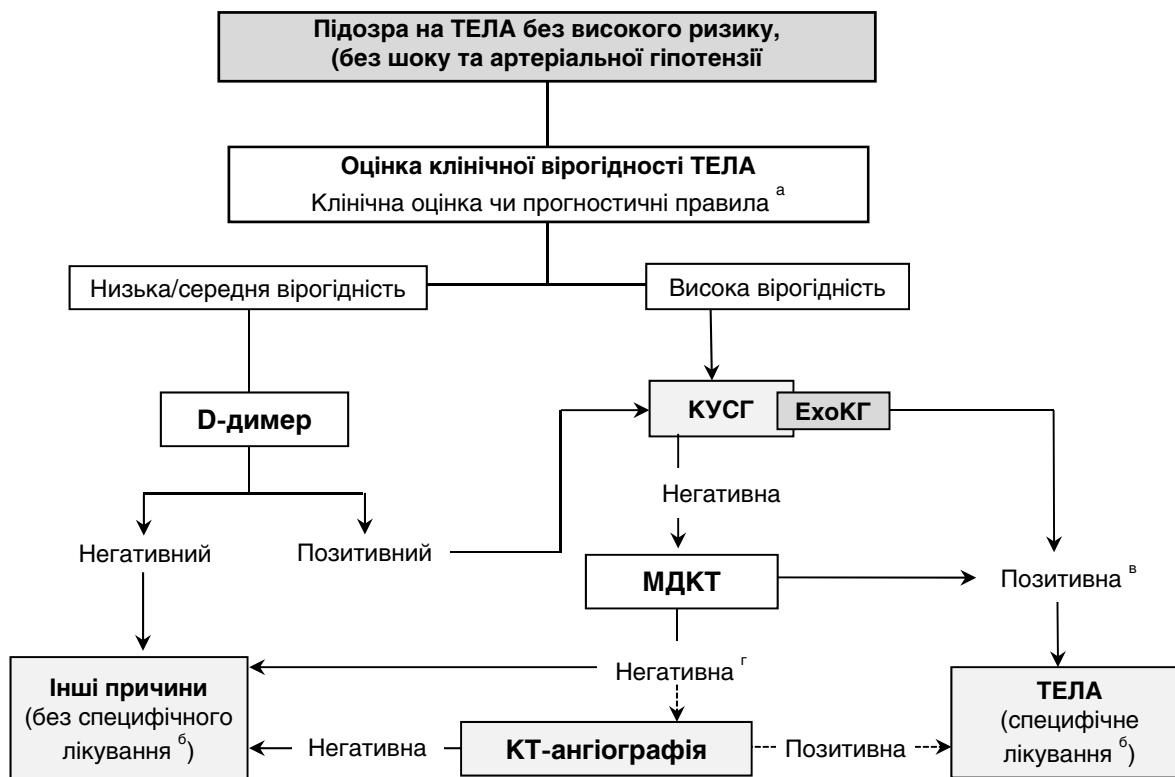


Рис. 4. Запропонований алгоритм обстеження пацієнтів з підозрою на тромбоемболію легеневої артерії невисокого ступеня ризику.

^a Для оцінки клінічної вірогідності можуть застосовуватись дві альтернативні схеми: трирівнева (низька, середня чи висока клінічна вірогідність діагнозу) або дворівнева (малоймовірна чи ймовірна ТЕЛА). При застосуванні помірочутливих аналізів, D-димер-тест може проводитись тільки у пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю захворювання або й малоймовірною ТЕЛА, тоді як високочутливі технології можуть також використовуватись у пацієнтів із середньою клінічною вірогідністю ТЕЛА. Слід враховувати обмежене застосування D-димер-тесту при підозрі на ТЕЛА у госпіталізованих пацієнтів.

^б Йдеться про антикоагулянтну терапію з приводу ТЕЛА.

^в КТ-ангіограма вважається такою, що підтверджує діагноз ТЕЛА, якщо захворювання виявляється на сегментарному чи більш проксимальному рівні.

^г При негативних результатах КТ-ангіограми у пацієнтів з високою клінічною вірогідністю слід розглянути можливість додаткового обстеження до того, як відмовитися від спеціалізованого лікування ТЕЛА.

< 1 %. У пацієнтів з високою клінічною вірогідністю ТЕЛА недоцільно застосовувати D-димер-тест через його низьку негативну прогностичну значущість у цій групі хворих. Також недостатньо обґрунтованим є використання згаданого тесту у госпіталізованих пацієнтів, оскільки кількість осіб, що мають бути перевірені для отримання клінічно значущого негативного результату, досить велика.

У більшості клінік МДКТ-ангіографія застосовується як другий за чергою метод діагностики пацієнтів з підвищеним рівнем D-димеру та як першочерговий тест у хворих з високою клінічною вірогідністю захворювання. Підтвердження ТЕЛА за результатами КТ-ангіографії можливе при виявленні тромбу принаймні на сегментарному рівні артеріального дерева легень.

Роль ехокардіографії

У більшості хворих перед МДКТ бажано провести ЕхоКГ, що дозволяє здійснити диференціальну діагностику ТЕЛА з гострим інфарктом міокарда та іншими невідкладними станами, які мають схожу клінічну картину (гостра клапанна недостатність або тромбоз протезованого клапана, тампонада перикарда, розшаровуюча аневризма аорти). У випадку виключення альтернативних діагнозів ЕхоКГ дозволяє підтвердити наявність перевантаження ПШ тиском та є підставою для прийняття рішення доцільності проведення МДКТ. Втім відсутність дисфункції ПШ за даними ЕхоКГ не може виключити ТЕЛА, та ознаки перевантаження чи дисфункції ПШ також можуть бути виявлені за відсутності гострої ТЕЛА і бути ознаками супутніх захворювань серця або легенів. Розширення ПШ спостерігається щонайменше у 25 % пацієнтів з ТЕЛА, а його виявлення за допомогою ЕхоКГ або КТ є корисним також для стратифікації ризиків розвитку захворювання. Ехокардіографічні дані, що свідчать про порушення фракції викиду ПШ (так звана «ознака 60/60») або пригнічення скорочення вільної стінки ПШ порівняно з верхнім сегментом ПШ («ознака МакКоннелла» (McConnell)) мають високу специфічність для діагностики ТЕЛА, навіть за наявності кардіореспіраторного захворювання. Додаткові ехокардіографічні ознаки підвищення тиску можуть бути необхідні для уникнення недостовірної діагностики гострої ТЕЛА у пацієнтів з гіпокінезією вільної стінки ПШ або акінезією внаслідок інфаркту ПШ, що є компонентами ознаки «Мак-Коннелла». Оцінка систолічного зміщен-

ня трикуспідального кільця (TAPSE) також може бути корисною.

Роль компресійної ультрасонографії нижніх кінцівок

У певних умовах можливе застосування КУСГ для проведення діагностики з приводу підозрюваної ТЕЛА. У 30–50 % пацієнтів з ТЕЛА під час КУСГ виявляється ТГВ, а проксимальний ТГВ у хворих з підозрою на ТЕЛА є достатнім приводом для призначення антикоагулянтної терапії без додаткового обстеження. Таким чином, проведення КУСГ до КТ може бути доцільним у пацієнтів з такими відносними протипоказаннями до КТ, як ниркова недостатність, алергія на контрастні речовини чи вагітність.

Роль вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії

У деяких випадках у клініках, що мають можливість проведення вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії, цей метод обстеження є допустимим варіантом для пацієнтів з підвищеним рівнем D-димеру та протипоказаннями до проведення КТ. Застосування ВПС має ще одну перевагу, яка полягає в уникненні непотрібного опромінення, зокрема у молоді та жінок, оскільки проведення торакальної КТ може наразити їх на довічний ризик розвитку раку молочних залоз. У хворих, що надходять до відділення невідкладної допомоги з підозрою на ТЕЛА, діагноз підтверджується за допомогою ВПС легень у 30–50 % випадків з нормальними або високими показниками вірогідності. Кількість підтверджених діагнозів за допомогою ВПС є вищою серед пацієнтів з нормальними результатами рентгенографії грудної клітки, що підтверджує рекомендацію про застосування ВПС як першочергової процедури візуалізації ТЕЛА у молодих пацієнтів.

3.11. Нез'ясовані питання

Незважаючи на прогресивний розвиток методів діагностики ТЕЛА, деякі питання все ще залишаються остаточно нез'ясованими. Продовжуються дискусії щодо клінічного та діагностичного значення виявлення при МДКТ субсегментарних дефектів.

На думку деяких експертів, слід проводити лікування пацієнтів з випадковою (непідозрюваною) ТЕЛА, виявленою за результатами КТ, особливо за наявності онкологічних захворювань та

Рекомендації щодо діагностики

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^б
Підозра на ТЕЛА, що супроводжується шоком або гіпотензією		
При підозрі на ТЕЛА високого ступеня ризику, про що свідчать шок або гіпотензія, рекомендують провести з діагностичною метою екстрену КТ-ангіографію або приліжкову трансторакальну ЕхоКГ (залежно від наявного та з урахуванням клінічних обставин)	I	C
У пацієнтів з підозрою на ТЕЛА високого ступеня ризику та ознаками дисфункції ПШ, стан яких настільки нестабільний, що не дозволяє провести перевірочну КТ-ангіографію, слід розглянути можливість приліжкового обстеження на наявність тромбів у венах та/або легеневій артерії за допомогою КУСГ та/або черезстравохідної ЕхоКГ з метою додаткового підтвердження діагнозу ТЕЛА, за умови негайної доступності згаданих методів	IIb	C
Ангіографія легень може розглядатися як діагностичний метод у пацієнтів з нестабільним станом, направлених безпосередньо до лабораторії катетеризації, якщо за даними коронарної ангіографії виключено наявність ГКС, а ТЕЛА є ймовірним альтернативним діагнозом	II	C
Рекомендують застосовувати валідовані критерії для діагностики ТЕЛА		
Діагностична стратегія повинна базуватися на визначенні клінічної вірогідності за допомогою клінічної оцінки або затверджених правил прогнозування	I	A
Рекомендують визначати рівень D-димеру, бажано з використанням високочутливих тестів, у амбулаторних хворих / пацієнтів відділення невідкладної допомоги з низькою чи середньою клінічною вірогідністю захворювання або малою ймовірною ТЕЛА з метою зменшення потреби в додаткових візуалізаційних обстеженнях та опроміненні	I	A
У пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю або малою ймовірною ТЕЛА нормальний рівень D-димеру, визначений за допомогою високо- або помірночутливого тесту, виключає наявність ТЕЛА	I	A
У пацієнтів із середнім ступенем вірогідності та негативними результатами помірночутливого тесту рекомендують розглянути можливість проведення додаткових обстежень	IIb	C
Не рекомендують застосовувати D-димер-тест для обстеження пацієнтів з високою клінічною вірогідністю захворювання, оскільки нормальний результат тесту не дозволяє надійно виключити наявність ТЕЛА, навіть при застосуванні високочутливих технологій	III	B
КТ-ангіографія ^в		
Нормальні результати КТ-ангіографії дозволяють надійно виключити наявність ТЕЛА у пацієнтів з низькою чи середньою клінічною вірогідністю або малою ймовірною ТЕЛА	I	A
Нормальні результати КТ-ангіографії можуть надійно виключати наявність ТЕЛА у пацієнтів з високою клінічною вірогідністю або ймовірною ТЕЛА	IIa	B
Результати КТ-ангіографії, що свідчать про наявність тромбів у судинах сегментарного або більш проксимального рівнів, підтверджують ТЕЛА	I	B
Якщо під час КТ виявляють ізольовані тромби на субсегментарному рівні, для підтвердження ТЕЛА потрібні додаткові обстеження	IIb	C
Вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія		
Нормальні результати перфузійної сцинтиграфії легень виключають наявність ТЕЛА	I	A

Високовірогідний результат ВПС підтверджує наявність ТЕЛА	IIa	B
Недіагностичний результат ВПС в сукупності з негативним результатом проксимальної КУСГ може виключати наявність ТЕЛА у пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю захворювання або малоїмовірною ТЕЛА	IIa	B
КУСГ нижніх кінцівок		
У деяких пацієнтів з підозрою на ТЕЛА може бути рекомендованим проведення КУСГ нижніх кінцівок з метою виявлення ТГВ, що дозволить уникнути потреби в додаткових візуалізаційних обстеженнях у разі отримання позитивного результату	IIb	B
Проксимальний ТГВ, виявлений за допомогою КУСГ у пацієнтів з клінічною підозрою на ТЕЛА, підтверджує наявність ТЕЛА	I	B
Якщо в ході КУСГ виявляється тільки дистальний ТГВ, для підтвердження діагнозу ТЕЛА потрібне проведення додаткових обстежень	IIa	B
Ангіографія легень		
Ангіографію легень слід застосовувати у випадку виникнення невідповідності між результатами оцінки клінічної вірогідності та даними неінвазивних візуалізаційних тестів	IIb	C
МРА		
Не слід застосовувати МРА для виключення наявності ТЕЛА	III	A

^a Клас рекомендацій. ^b Рівень доказовості. ^c Йдеться про МДКТ. МРА – магнітно-резонансна ангіографія.

тромбів у проксимальних ділянках, проте вагомі свідчення на користь цієї рекомендації відсутні. Співвідношення користі та ефективності КУСГ при підозрюваній ТЕЛА потребує подальшого уточнення.

4. ПРОГНОСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

4.1. Клінічні параметри

Гостра дисфункція ПШ – вирішальний фактор, що визначає наслідки гострої форми ТЕЛА. Відповідно, клінічні симптоми та ознаки гострої недостатності ПШ, такі як стійка артеріальна гіпотензія та кардіогенний шок, свідчать про підвищений ризик ранньої смерті. Крім цього, непритомність і тахікардія разом зі звичайними клінічними параметрами, пов'язаними з існуючими станами та супутніми захворюваннями, асоціюються з несприятливим короткостроковим прогнозом. Зокрема, згідно з даними Міжнародного об'єднаного реєстру тромбоемболії легеневої артерії (ICOPER), до прогностичних факторів належать вік > 70 років, показники систолічного АТ < 90 мм рт. ст., частота дихання > 20 вдихів за 1 хв, онкологічні захворювання,

хронічна серцева недостатність та ХОЗЛ. В дослідженні з вивчення даних реєстру Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa (RIETE) такі фактори, як іммобілізація з приводу неврологічного захворювання, вік > 75 років та наявність онкологічного захворювання, кожен окремо, пов'язувалися з підвищеним ризиком смерті протягом перших 3 місяців після епізоду гострої ВТЕ. Супутній ТГВ також повідомлявся як окремих прогностичний параметр летальних наслідків протягом перших 3 місяців після діагностики.

Як показує практика, різні прогностичні правила, що виходять з клінічних параметрів, є корисними при складанні прогностичного аналізу у пацієнтів з гострою ТЕЛА. З них індекс тяжкості ТЕЛА (PESI; табл. 7) є на цей час найбільш широко визнаним методом оцінки. Основна перевага PESI полягає в достовірному виявленні пацієнтів, які мають низький ризик смерті протягом 30-денного періоду (класи I та II за PESI). З огляду на складність оригінального індексу PESI, який передбачає різні оцінки 11 змінних показників, розроблена та затверджена спрощена версія, відома за назвою sPESI (див. табл. 7). У пацієнтів з ТЕЛА повідомлялось, що sPESI дозволяє скласти більш точний прогноз на 30 днів, ніж шоківий індекс (відношення ЧСС до показника

Таблиця 7

Оригінальна та спрощена версії індексу тяжкості тромбоемболії легеневої артерії PESI

Параметр	Оригінальна версія ^a	Спрощена версія ^b
Вік	Вік у роках	1 бал (якщо вік > 80 років)
Чоловіча стать	+ 10 балів	–
Рак	+ 30 балів	1 бал
Хронічна серцева недостатність	+ 10 балів	1 бал
Хронічне захворювання легень	+ 10 балів	
Частота пульсу ≥ 110 у/хв	+ 20 балів	1 бал
Систолічний тиск крові < 100 мм рт. ст.	+ 30 балів	1 бал
Частота дихання > 30 вдихів за 1 хв	+ 20 балів	–
Температура < 36 °С	+ 20 балів	–
Зміна психічного стану	+ 60 балів	–
Насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем < 90 %	+ 20 балів	1 бал
Рівні ризику ^b		
	Клас I: ≤ 65 балів дуже низький ризик смерті впродовж 30 днів (0–1,6 %)	0 балів = 30-денний ризик смерті 1 % (95 % ДІ 0,0–2,1 %)
	Клас II: 66–85 балів низький ризик смерті (1,7–3,5 %)	
	Клас III: 86–105 балів помірний ризик смерті (3,2–7,1 %)	
	Клас IV: 106–125 балів високий ризик смерті (4,0–11,4 %)	
	Клас V: > 125 балів дуже високий ризик смерті (10,0–24,5 %)	
		≥ 1 бала = 30-денний ризик смерті 10,9 % (95 % ДІ 8,5–13,2 %)

^a D. Aujesky та співавт. (2005). ^b D. Jimenez та співавт. (2010). ^c З урахуванням суми балів.

систолічного АТ), а нульовий результат спрощеного PESI дозволяє ідентифікувати пацієнтів з низьким ступенем ризику, принаймні настільки ж достовірно, як і дані візуалізаційних обстежень та лабораторні біомаркери. Використання sPESI у комбінації з тестами на тропонін дозволяє отримати додаткову прогностичну інформацію, особливо для ідентифікації пацієнтів з низьким ступенем ризику.

4.2. Візуалізація правого шлуночка за допомогою ехокардіографії або комп'ютерної томографічної ангиографії

Ехокардіографічні ознаки дисфункції ПШ виявляються у ≥ 25 % пацієнтів з ТЕЛА. Вони вважаються самостійними прогностичними

факторами несприятливого результату захворювання, які вирізняються своєю різноплановістю, що ускладнює їх стандартизацію. Незважаючи на це, у пацієнтів з ТЕЛА, які мають стабільні гемодинамічні показники та нормальний АТ, ехокардіографічна оцінка морфологічних параметрів та функції ПШ може бути корисною при проведенні прогностичної стратифікації та вибору тактики лікування.

Ці ознаки включають розширення ПШ, показник відношення діаметрів ЛШ і ПШ, гіпокінезію вільної стінки ПШ, збільшення швидкості потоку трикуспідальної регургітації, зменшення систолічного зміщення трикуспідального кільця або комбінацію згаданих параметрів. Встановлено, що дисфункція ПШ, виявлена при ЕхоКГ, асоціюється зі зростанням ризику короткостро-

кової смертності у пацієнтів зі стабільними гемодинамічними параметрами, однак загальна прогностична значущість цього факту залишається низькою (табл. 8). ЕхоКГ також дозволяє виявити такі два розлади, що асоціюються з підвищеною смертністю у пацієнтів з ТЕЛА, як шунт справа наліво через відкрите овальне вікно та наявність тромбів у правих відділах серця.

При візуалізації чотирикамерного зрізу серця за допомогою КТ-ангіографії можна виявити збільшення ПШ (кінцеводіастиольний діаметр порівняно з діаметром ЛШ), що є ознакою дисфункції ПШ. Дисфункція ПШ виступала самостійним прогностичним фактором несприятливого госпітального результату як у загальній популяції (HR 3,5; 95 % ДІ 1,6–7,7; P=0,002), так і в пацієнтів зі стабільними гемодинамічними показниками (HR 3,8; 95 % ДІ 1,3–10,9; P=0,007).

4.3. Лабораторні аналізи та біомаркери

4.3.1. Маркери дисфункції правого шлуночка

Перевантаження тиском ПШ пов'язується зі збільшенням розтягнутості міокарда, що призводить до вивільнення натрійуретичного пептиду головного мозку (BNP) або N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP). При гострій ТЕЛА, концентрація найтрійуретичних пептидів у плазмі відображає тяжкість пригнічення гемодинаміки та (можливо) дисфункції ПШ. За даними метааналізу, з 1132 пацієнтів з гострою ТЕЛА у 51 % відзначались підвищені концентрації BNP або NT-proBNP на момент госпіталізації. Ризик ранньої смертності у таких хворих становив 10 % (95 % ДІ 8,0–13), а ризик несприятливих клінічних результатів – 23 % (95 % ДІ 20–26).

У пацієнтів з ТЕЛА, які мають нормальний АТ, зростання концентрацій BNP або NT-proBNP має низьку позитивну прогностичну значущість щодо передбачення ранньої смертності. Проте концентрація NT-proBNP в плазмі на рівні 600 пг/мл вважалась оптимальним межовим значенням для ідентифікації збільшеного ризику (див. табл. 8). З іншого боку, низькі концентрації BNP або NT-proBNP, з огляду на їх високу негативну прогностичну значущість, дозволяють ідентифікувати пацієнтів зі сприятливим прогнозом щодо короткострокових клінічних результатів. У пацієнтів зі стабільними

гемодинамічними параметрами та низьким рівнем NT-proBNP можна розглядати можливість ранньої виписки та проведення амбулаторного лікування.

4.3.2. Маркери уражень міокарда

У пацієнтів, що померли внаслідок масивної ТЕЛА, під час розтину виявляють ознаки трансмурального інфаркту міокарда ПШ, незважаючи на інтактні коронарні артерії. Підвищення рівня тропоніну в плазмі, виявлене під час госпіталізації, пов'язувалося з ТЕЛА і асоціювалося з погіршенням прогнозу. Підвищення концентрації серцевого тропоніну I або T виявлене у майже 50 % пацієнтів з гострою ТЕЛА (див. табл. 8). Зростання рівня тропоніну пов'язувалося з підвищеним рівнем смертності як у пацієнтів відібраних випадково [відношення ризиків (OR) 9,44; 95 % ДІ 4,14–21,49], так і у хворих зі стабільними гемодинамічними параметрами [OR 5,90; 95 % ДІ 2,68–12,95].

Так, позитивна прогностична значущість підвищення концентрації тропонінів щодо ранньої смертності внаслідок ТЕЛА становить 12–44 %, а негативна прогностична значущість є високою, незалежно від застосованих тестів та межових значень. Негативна прогностична значущість концентрацій тропоніну T < 14 пг/мл (виміряних за допомогою високочутливих технологій) становила 98 % щодо ускладненого перебігу захворювання, що відповідало результатам, отриманим за шкалою sPESI.

Встановлено, що білки серцевого типу, які зв'язують жирні кислоти (H-FAAT) і виступають раннім маркером ураження міокарда, теж мають прогностичну значущість при гострій ТЕЛА. Комбінація простих показників, зокрема тахікардії, синкопального стану та позитивних результатів приліжкових тестів на H-FAAT, дозволяє отримати прогностичну інформацію, подібну до тієї, що отримується при дисфункції ПШ за даними ЕхоКГ.

4.3.3. Інші (несерцеві) лабораторні біомаркери

Підвищена концентрація сироваткового креатиніну та знижена (розрахована) швидкість клубочкової фільтрації пов'язуються з показниками 30-денної смертності з усіх причин при гострій ТЕЛА. Встановлено, що збільшення рівня ліпока-

Таблиця 8

Візуалізаційні обстеження та лабораторні аналізи ^a для складання прогнозу ранньої ^b смертності при гострій тромбоемболії легеневої артерії

Аналіз або біомаркер	Межове значення	Чутливість, % (95 % ДІ)	Специфічність, % (95 % ДІ)	НПЗ, % (95 % ДІ)	ППЗ, % (95 % ДІ)	OR або HR (95 % ДІ)	Кількість пацієнтів	Дизайн дослідження (посилання)	Примітки
ЕхоКГ	Різні критерії дисфункції ПШ	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)	2,4 (1,3–4,3)	1249	Метааналіз [G. Coutance, 2011]	Дисфункція ПШ за даними ЕхоКГ або КТ застосовувалась як один з критеріїв включення в двох рандомізованих дослідженнях з вивчення тромболізу у нормотензивних пацієнтів з ТЕЛА
КТ-ангіографія	ПШ/ЛШ ≥ 1,0	46 (27–66)	59 (54–64)	93 (89–96)	8 (5–14)	1,5 (0,7–3,4)	383	Метааналіз [G. Coutance, 2011]	
	ПШ/ЛШ ≥ 0,9	84 (65–94)	35 (30–39)	97 (94–99)	7 (5–10)	2,8 (0,9–8,2)	457	Проспективне когортне [C. Becattini, 2011]	
BNP	75–100 пг/мл	85 (65–94)	56 (50–62)	98 (94–99)	14 (9–21)	6,5 (2,0–2,1)	261	Метааналіз [F.A. Klok, 2008]	Оптимальне межове значення для ТЕЛА не визначене
NT-proBNP	600 пг/мл	86 (69–95)	50 (46–54)	99 (97–100)	7 (5–19)	6,3 (2,2–18,3)	688	Проспективне когортне [M. Lankeit, 2014] ^d	Значення NT-proBNP < 500 пг/мл було одним з критеріїв включення до неконтрольованого дослідження з вивчення лікування ТЕЛА в домашніх умовах
Тропонін I	Різні аналізи/ межові значення ^b	NR	NR	NR	NR	4,0 (2,2–7,2)	1303	Метааналіз [C. Becattini, 2007]	Позитивні результати тесту на серцевий тропонін застосовувалися як один з критеріїв включення до рандомізованого дослідження з вивчення тромболізу у нормотензивних пацієнтів з ТЕЛА
Тропонін T	Різні аналізи/ межові значення ^b	NR	NR	NR	NR		682	Метааналіз [C. Becattini, 2007]	
	14 пг/мл ^г	87 (71–95)	42 (38–47)	98 (95–99)	9 (6–12)	5,0 (1,7–14,4)	526	Проспективне когортне [M. Lankeit, 2011] ^d	
H-FAAT	6 нг/мл	89 (52–99)	82 (74–89)	99 (94–99)	28 (13–47)	36,6 (4,3–304)	126	Проспективне когортне [C. Dellas, 2010] ^d	

НПЗ – негативна прогностична значущість; NR – не зазначається у вказаному посиланні; ППЗ – позитивна прогностична значущість.

^a Відображено результати метааналізів або, за відсутності, дані масштабних проспективних когортних досліджень.

^b У більшості досліджень під терміном «ранній» називають госпітальний період або перші 30 днів після індексної події.

^c У дослідженнях, що увійшли до цього метааналізу, межові значення для застосованих тестів на визначення рівня серцевих тропонінів відповідали 99-му перцентилю для здорових осіб з коефіцієнтом варіацій < 10 %.

^г Високочутлива технологія.

^d У цих дослідженнях брали участь тільки нормотензивні пацієнти та застосовувались комбіновані наслідки захворювання (смертність з усіх причин або серйозні серцево-судинні ускладнення).

Таблиця 9

Класифікація пацієнтів з гострою тромбоемболією легеневої артерії, виходячи з ризику ранньої смертності

Ризик ранньої смерті		Параметри ризику та шкали			
		Шок або гіпотензія	PESI клас III–V або sPESI > 1 ^a	Ознаки дисфункції ПШ за даними візуалізаційних обстежень ^б	Серцеві лабораторні біомаркери ^в
Високий		+	(+) ^г	+	(+) ^г
Середній	Середньовисокий	–	+	Обидва позитивні	
	Середньонизький	–	+	Один (або жоден не) позитивний ^д	
Низький		–	–	Оцінка не обов'язкова; якщо проводиться, обидва показники негативні	

^a PESI III–V класів вказує на те, що ризик 30-денної смертності перебуває в діапазоні від помірного до дуже високого; sPESI ≥ 1 бал вказує на високий ризик 30-денної смертності.

^б Ехокардіографічні критерії дисфункції ПШ включають розширення ПШ та/або збільшення кінцеводіастолічного діаметра порівняно з діаметром ЛШ (у більшості досліджень максимальне значення становило 0,9 або 1,0); гіпокінезію вільної стінки ПШ; збільшення швидкості потоку трикуспідальної регургітації або комбінацію згаданих параметрів. При проведенні КТ-ангіографії (чотирикамерний зріз серця) дисфункція ПШ визначається як збільшення кінцеводіастолічного діаметра ПШ порівняно з діаметром ЛШ з межовим значенням 0,9 або 1,0.

^в Маркери ураження міокарда (зокрема підвищений рівень серцевого тропоніну I чи T в плазмі) або серцева недостатність внаслідок дисфункції (правого) шлуночка (підвищення концентрації натрійуретичного пептиду в плазмі).

^г У пацієнтів з гіпотензією або шоком вважається непотрібним проведення ані розрахунку за шкалою PESI (або sPESI), ані лабораторних аналізів.

^д Пацієнти, які мають I–III клас за PESI або 0 за sPESI та підвищений рівень серцевих біомаркерів або ознаки дисфункції ПШ за даними візуалізаційних обстежень, повинні також бути віднесені до категорії хворих із середньонизьким ступенем ризику. Це може застосовуватися в ситуаціях, коли результати візуалізаційних обстежень чи аналізів на біомаркери отримуються до розрахунку індексу клінічної тяжкості.

ліну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів, та рівня цистатину С, які свідчать про гостре ураження нирок, мають прогностичну значущість.

4.4. Комбіновані методи та показники

Встановлено, що у пацієнтів з гострою ТЕЛА та стабільними гемодинамічними показниками на момент діагностики жодні індивідуальні клінічні, візуалізаційні чи лабораторні результати не дозволяють передбачити ризик несприятливих госпітальних результатів захворювання, що може вважатись достатньо високим для виправдання доцільності застосування первинної реперфузійної терапії.

4.5. Стратегія прогностичного аналізу

При складанні прогнозу ранніх (госпітальних або 30-денних) результатів захворювання у пацієнтів з гострою ТЕЛА повинні враховуватися як ризику, пов'язані з ТЕЛА, так і клінічний стан пацієнта і супутні захворювання. Принципи ви-

значення рівнів клінічного ризику представлено в табл. 9.

На етапі клінічної підозри щодо ТЕЛА гемодинамічно нестабільні пацієнти з шоком та гіпотензією повинні негайно ідентифікуватися як пацієнти, що мають високий ступінь ризику (див. рис. 2). У таких хворих мають застосовуватися екстрені діагностичні алгоритми та, при підтвердженні діагнозу ТЕЛА, первинної фармакологічної (або, як альтернатива, хірургічної чи оперативної) реперфузійної терапії.

Пацієнти з шоком чи гіпотензією не мають високого ризику несприятливих ранніх результатів захворювання. Після підтвердження діагнозу ТЕЛА слід розглянути можливість проведення додаткової стратифікації ризиків, оскільки вони можуть вплинути на стратегію лікування та тривалість госпіталізації (див. п. 5.8). Оцінку ризику у таких хворих необхідно починати із застосування валідованих прогностичних шкал клінічного стану, бажано PESI або спрощеної версії, sPESI, для диференціації середнього і низького ступенів ризику. Близько

Рекомендації щодо проведення прогностичного аналізу

Рекомендації	Клас	Рівень
Рекомендують провести первинну стратифікацію ризиків при підозрюваній або підтвердженій ТЕЛА (виходячи з наявності шоку або стійкої гіпотензії) з метою виявлення пацієнтів з високим ризиком ранньої смерті	I	B
У пацієнтів, які не мають високого ризику розвитку захворювання, слід розглянути можливість застосування затверджених методів прогнозування клінічних ризиків, бажано PESI або sPESI, з метою диференціації ТЕЛА низького та середнього ступенів ризику	Ila	B
У пацієнтів, що мають середній ризик розвитку захворювання, слід розглянути можливість оцінки стану ПШ за допомогою ЕхоКГ або КТ та ураження міокарда за допомогою лабораторних біомаркерів з метою проведення додаткової стратифікації	Ila	B

третини пацієнтів мають низький ризик ранніх несприятливих результатів захворювання, про що свідчить приналежність до I чи II класу за PESI або нульовий показник згідно зі спрощеною версією PESI. Рівень 30-денної смертності у пацієнтів III–V класів за PESI становить до 24,5 %, а у хворих, що мають показник sPESI ≥ 1 , – до 11 %. Відповідно, пацієнти з нормальним АТ та класом PESI $\geq III$ або показником спрощеного PESI ≥ 1 вважаються такими, що входять до групи середнього ступеня ризику. В цій категорії хворих доцільно проводити додаткову оцінку ризиків, приділивши особливу увагу стану ПШ, що зумовлений гострим переважанням тиском на тлі ТЕЛА. Пацієнти, які мають ознаки дисфункції ПШ (за даними ЕхоКГ або КТ-ангіографії) разом з підвищеним рівнем циркулюючих серцевих біомаркерів (зокрема позитивні результати тесту на серцевий тропонін), мають бути віднесені до категорії хворих із середньовисоким ступенем ризику. Пацієнти з нормальними параметрами ПШ за даними ЕхоКГ або КТ-ангіографії та/або нормальним рівнем серцевих біомаркерів належать до групи середньонизького ступеня ризику.

Дані реєстрів та когортних досліджень вказують, що пацієнти I–II класу за PESI або з нульовим показником за sPESI та підвищеним рівнем серцевих біомаркерів або ознаками дисфункції ПШ за результатами візуалізаційних обстежень, повинні також бути віднесені до категорії хворих з середньонизьким ступенем ризику.

5. ЛІКУВАННЯ В ГОСТРІЙ ФАЗІ**5.1. Гемодинамічна та респіраторна підтримка**

Гостра недостатність ПШ, що супроводжується низьким системним викидом, є однією з основних причин смерті хворих з ТЕЛА високого ступеня ризику. Таким чином, підтримувальна терапія набуває життєвого значення у пацієнтів з ТЕЛА та недостатністю ПШ.

У багатьох випадках вазопресорні препарати необхідно застосовувати паралельно з фармакологічною, хірургічною або інтвенційною реперфузійною терапією або в період очікування на проведення такої терапії. Норадреналін може поліпшувати функцію ПШ шляхом безпосередньої позитивної інотропної дії, одночасно поліпшуючи також коронарну перфузію ПШ за рахунок стимуляції альфа-рецепторів периферичних судин та підвищення системного АТ. Вважається, що його застосування слід обмежувати випадками гіпотензії. Адреналін поєднує в собі позитивні властивості норадреналіну та добутаміну, не виявляючи системного вазодилатуючого ефекту останнього. Відповідно, застосування цього препарату може бути досить корисним у пацієнтів з ТЕЛА та шоком.

Вазодилатори знижують тиск в легеневій артерії та легеневий судинний опір, однак основною проблемою залишається недостатня

специфічність цих препаратів, дія яких не обмежується впливом виключно на легеневі судини після системного (внутрішньовенного) введення. Левосимендан може відновлювати легенево-правошлуночкові артеріальні зв'язки при гострій ТЕЛА через вазодилатацію легневих судин та підвищення скорочувальної здатності ПШ.

У хворих з ТЕЛА часто зустрічаються гіпоксія та гіпоксемія, проте в більшості випадків мають середній ступінь тяжкості. Коли тиск у правому передсерді перевищує тиск у лівому, відкрите овальне вікно може ще більше погіршувати гіпоксемію. Зазвичай гіпоксемія зникає при введенні кисню. При проведенні механічної вентиляції, позитивний інтраторакальний тиск, індукований штучною вентиляцією легенів, може зменшити венозний відтік та погіршити недостатність ПШ у пацієнтів з масивною ТЕЛА; таким чином позитивний тиск у кінці видиху слід застосовувати з обережністю. З метою збереження рівня тиску в кінці видиху < 30 см H₂O необхідно використовувати режим низького дихального об'єму (близько 6 мл/кг м'язової маси тіла).

5.2. Антикоагулянтна терапія

У пацієнтів з гострою ТЕЛА рекомендується проводити антикоагулянтну терапію з метою профілактики ранньої смертності та рецидивів симптомної або фатальної ВТЕ. Стандартна тривалість антикоагулянтної терапії повинна становити щонайменше 3 місяці. Лікування в гостру фазу під час цього періоду включає парентеральне введення антикоагулянтів [нефракціонований гепарин (НФГ), низькомолекулярний гепарин (НМГ) або фондапаринукс] впродовж перших 5–10 днів. Початок терапії антагоністами вітаміну К (АВК) слід проводити на тлі парентерального введення гепарину. Як альтернатива АВК, після закінчення курсу гепаринів, антикоагулянтну терапію можна продовжити одним з нових пероральних антикоагулянтів (ривароксабан, дабігатран, апіксабан). Якщо з нових пероральних антикоагулянтів (НОАК) для антикоагулянтної терапії ТЕЛА застосовується ривароксабан чи апіксабан, пероральну терапію одним з цих препаратів можна починати одразу або через 1–2 доби після введення НФГ, НМГ або фондапаринуксу. В останньому випадку лікування в гостру фазу передбачає збільшення дози перорального антикоагулянта протягом перших

3 тижнів (для ривароксабану) або впродовж перших 7 днів (для апіксабану).

Іноді може виникати потреба в подовженні періоду антикоагулянтної терапії понад перших 3 місяців або навіть на невизначений час з метою вторинної профілактики, що можливе після оцінки співвідношення ризику рецидивів та ризику розвитку кровотеч у кожного пацієнта.

5.2.1. Парентеральна антикоагулянтна терапія

У хворих з високою або середньою вірогідністю розвитку ТЕЛА (див. п. 3) парентеральну антикоагулянтну терапію слід починати до отримання результатів діагностичних тестів. Швидка антикоагуляція може бути досягнута за допомогою парентерального введення антикоагулянтів, зокрема, внутрішньовенної інфузії НФГ, підшкірного введення НМГ або фондапаринуксу. НМГ та фондапаринукс при проведенні початкової антикоагуляції при ТЕЛА мають переваги перед НФГ, оскільки застосування цих препаратів пов'язується з меншим ризиком розвитку масивних кровотеч та гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ). Натомість у пацієнтів з можливим проведенням первинної реперфузії та у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або серйозним ожирінням рекомендується застосовувати НФГ. Ці рекомендації складено, виходячи з короткого періоду напіввиведення НФГ, простоти здійснення моніторингу антикоагулянтної дії препарату та можливості швидкої нейтралізації за допомогою протаміну. Дозу НФГ підбирають з урахуванням активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ).

У табл. 10 представлено НМГ, затверджені для лікування гострої ТЕЛА. Застосування НМГ, як правило, не вимагає постійного моніторингу анти-Ха активності (рівень анти-Ха), однак це може бути доцільним при вагітності. Максимальні значення можуть бути отримані при вимірюванні анти-Ха активності через 4 години після останньої ін'єкції, а мінімальні значення – безпосередньо перед введенням наступної дози НМГ; при цьому цільове значення анти-Ха активності становить 0,6–1,0 МО/мл при застосуванні препарату двічі на добу, та 1,0–2,0 МО/мл при введенні один раз на добу.

Фондапаринукс є селективним інгібітором фактора Ха, що вводиться підшкірно один

Таблиця 10

Низькомолекулярні гепарини та пентасахариди (фондапаринукс), затверджені для лікування тромбоемболії легеневої артерії

Препарат	Доза	Інтервал
Еноксапарин	1,0 мг/кг або 1,5 мг/кг ^a	Кожні 12 годин Один раз на добу ^a
Дальтепарин	100 МО/кг ^b або 200 МО/кг ^b	Кожні 12 годин ^b Один раз на добу ^b
Надропарин ^b	86 МО/кг або 171 МО/кг	Кожні 12 годин Один раз на добу
Фондапаринукс	5 мг (маса тіла < 50 кг) 7,5 мг (маса тіла 50–100 кг) 10 мг (маса тіла > 100 кг)	Один раз на добу

Усі дози вводяться підшкірно. МО – міжнародні одиниці.

^a Введення еноксапарину 1 раз на добу в дозі 1,5 мг/кг затверджене для застосування в ході стаціонарного лікування ТЕЛА у США та деяких, проте не всіх, країнах Європи.

^b В онкохворих дальтепарин застосовують у дозі 200 МО/кг маси тіла (максимум 18 000 МО) один раз на добу протягом місяця, після чого лікування продовжують введенням 150 МО/кг препарату один раз на добу протягом 5 місяців [278]. Після закінчення цього періоду слід продовжувати антикоагулянтну терапію АВК або НМГ протягом невизначеного часу або до вилікування раку.

^b Надропарин затверджений для застосування при лікуванні ТЕЛА в деяких, проте не всіх, країнах Європи.

раз на добу в підбраній згідно з масою тіла дозі без необхідності в здійсненні моніторингу (див. табл. 10). У пацієнтів з гострою ТЕЛА, які не мають показань для проведення тромболітичної терапії, частота рецидивів ВТЕ та масивних кровотеч при застосуванні фондапаринуксу була такою самою, як і при внутрішньовенному введенні НФГ. Фондапаринукс не викликає випадків ГІТ. Підшкірне введення фондапаринуксу протипоказане пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), що зумовлене здатністю препарату до накопичення та підвищення ризику кровотеч. Накопичення також відзначається у пацієнтів з нирковою недостатністю помірного ступеня тяжкості (кліренс креатиніну 30–50 мл/хв), тому у таких хворих дозу фондапаринуксу слід знизити на 50 %.

5.2.2. Антагоністи вітаміну К

Пероральні антикоагулянти слід починати застосовувати якомога раніше, бажано в той самий день, що й парентеральні антикоагулянти. АВК вважались «золотим стандартом» пероральної антикоагулянтної терапії протягом понад 50 років, а варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, феніндіон та флунідіон залишаються найпоширенішими антикоагулянтами,

що призначаються при ТЕЛА. Антикоагулянтну терапію із застосуванням НФГ, НМГ або фондапаринуксу слід продовжувати до моменту, коли показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) не становитиме 2,0–3,0 протягом двох днів поспіль.

Результати останніх досліджень вказують на те, що застосування фармакогенетичних тестів на додаток до клінічних параметрів, ймовірно, не викликає покращення якості антикоагуляції. Також результати досліджень дозволяють висунути припущення, що визначення доз на базі клінічних даних пацієнтів, можливо, має переваги перед застосуванням фіксованих ударних режимів дозувань, та вказують на необхідність приділення особливої уваги поліпшенню інфраструктури антикоагулянтної терапії шляхом оптимізації процедур, пов'язаних з вимірюванням МНВ, із забезпеченням зворотного зв'язку з пацієнтом та індивідуального підбору доз.

5.2.3. Нові пероральні антикоагулянти

Відомості щодо дизайну та основних результатів клінічних досліджень фази III, присвячених питанням терапії в гостру фазу та стандартної тривалості антикоагуляції після ТЕЛА або ВТЕ з використанням нових пероральних антикоагулянтів, що не залежать від вітаміну К

(НОАК), узагальнено в *табл. 11*. В дослідженні RE-COVER порівнювалися прямий інгібітор тромбіну дабігатран з варфарином при лікуванні ВТЕ. Основним критерієм ефективності була частота розвитку рецидивуючої, симптомної, об'єктивно підтвердженої ВТЕ протягом 6 місяців. Усього до участі в дослідженні були залучені 2539 пацієнтів, з яких у 21 % спостерігалась тільки ТЕЛА, а 9,6 % мали ТЕЛА та ТГВ. В обох групах парентеральна антикоагулянтна терапія проводилась у середньому протягом 10 днів. Не спостерігали суттєвих відмінностей щодо частоти виникнення епізодів масивних кровотеч (*див. табл. 11*), однак на тлі застосування дабігатрану відзначено меншу кількість будь-яких кровотеч (HR 0,71; 95 % ДІ 0,59–0,85). В дослідженні RE-COVER II, до участі в якому були залучені 2589 пацієнтів, було підтверджено ці результати (основний критерій ефективності: HR 1,08; 95 % ДІ 0,64–1,80; масивні кровотечі: HR 0,69; 95 % ДІ 0,36–1,32) (*див. табл. 11*). Показник HR щодо ефективності в загальній популяції дослідження RE-COVER становив 1,09 (95 % ДІ 0,76–1,57), а HR щодо масивних кровотеч – 0,73 (95 % ДІ 0,48–1,11).

У дослідженні із застосуванням ривароксабану як терапії першої лінії для первинного лікування ТЕЛА та ТГВ EINSTEIN-DVT та EINSTEIN-PE з дизайном не меншої ефективності вивчалось застосування однокомпонентної пероральної терапії ривароксабаном, що є прямим інгібітором фактора Ха (в дозі 15 мг двічі на добу протягом 3 тижнів з подальшим лікуванням у дозі 20 мг 1 раз на добу) та терапії еноксапарином/варфарином у пацієнтів з ВТЕ. Зокрема в дослідженні EINSTEIN-PE взяли участь 4832 пацієнти з гострою симптомною ТЕЛА, що супроводжувалась або не супроводжувалась ТГВ. За основним критерієм ефективності (рецидивуюча симптомна ВТЕ) ривароксабан був також ефективний як стандартна терапія (HR 1,12; 95 % ДІ 0,75–1,68). Основний показник безпеки [масивна або клінічно значуща невелика кровотеча] зустрічався з однаковою частотою в обох групах лікування (HR для ривароксабану 0,90; 95 % ДІ 0,76–1,07) (*див. табл. 11*), однак масивні кровотечі траплялись рідше в групі, що отримувала ривароксабан, ніж у групі стандартної терапії (1,1 % порівняно з 2,2 %, HR 0,49; 95 % ДІ 0,31–0,79).

У дослідженні із застосуванням апіксабану для первинного лікування ТЕЛА та ТГВ (AMPLIFY) порівнювалось використання однокомпонентної терапії апіксабаном, що є прямим інгібітором фактора Ха (10 мг двічі на добу протягом 7 днів, потім 5 мг один раз на добу), та стандартної терапії (еноксапарин/варфарин) у 5395 пацієнтів з гострою ВТЕ, 1836 з яких мали ТЕЛА (*див. табл. 11*). Головним критерієм ефективності була рецидивуюча симптомна ВТЕ або смерть, пов'язана з нею. Основними показниками безпеки були масивні кровотечі та масивні кровотечі в комбінації з клінічно значущими невеликими кровотечами. За основним критерієм ефективності апіксабан не поступався стандартній терапії (відносний ризик [RR] 0,84; 95 % ДІ 0,60–1,18). На тлі застосування апіксабану масивні кровотечі зустрічались не так часто, як при використанні традиційної терапії (RR 0,31; 95 % ДІ 0,17–0,55; $P < 0,001$ щодо переваг) (*див. табл. 11*). Комбінований показник масивних та клінічно значущих невеликих кровотеч відзначено у 4,3 % пацієнтів з групи, що отримувала апіксабан, та у 9,7 % хворих з групи, де застосовувалась традиційна терапія (RR 0,44; 95 % ДІ 0,36–0,55; $P < 0,001$).

У дослідженні Nokusal-VTE порівнювали застосування едоксабану, що є прямим інгібітором фактора Ха, та традиційну терапію у 8240 пацієнтів з гострою ВТЕ (3319 з яких мали ТЕЛА), що пройшли первинне лікування гепарином протягом принаймні 5 днів (*див. табл. 11*). Пацієнти отримували едоксабан у дозі 60 мг один раз на добу (у зниженій дозі 30 мг один раз на добу при кліренсі креатиніну 30–50 мл/хв або масі тіла < 60 кг) або варфарин. Терапія препаратом дослідження тривала 3–12 місяців. За основним критерієм ефективності (рецидивуюча симптомна ВТЕ або фатальна ТЕЛА) едоксабан не поступався варфарину (HR 0,89; 95 % ДІ 0,70–1,13). Основні показники безпеки, масивна або клінічно значуща невелика кровотеча, зустрічались з меншою частотою в групі, що лікувалась едоксабаном (HR 0,81; 95 % ДІ 0,71–0,94; $P = 0,004$ щодо переваг) (*див. табл. 11*). У 938 пацієнтів з гострою ТЕЛА та підвищеною концентрацією NT-proBNP (> 500 пг/мл) частота рецидивів ВТЕ становила 3,3 % в групі, що отримувала едоксабан, і 6,2 % в групі, що лікувалась варфарином (HR 0,52; 95 % ДІ 0,28–0,98).

Таблиця 11

Огляд клінічних досліджень фази III, в яких для лікування в гостру фазу застосовувалися нові пероральні антикоагулянти, що не залежать від вітаміну К, та стандартна тривалість антикоагулянтної терапії після венозної тромбоемболії

Препарат	Дослідження	Дизайн	Терапії та дози	Тривалість	Кількість пацієнтів	Дані щодо ефективності (результати)	Дані щодо безпеки (результати)
Дабігатран	RE-COVER (2009)	Подвійне сліпе з подвійним маскуванням	Еноксапарин/ дабігатран (150 мг 2 р/д) ^a або еноксапарин/ варфарин	6 міс	2539 пацієнтів з гострою ВТЕ	Рецидив ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,4 % на тлі дабігатрану і 2,1 % на тлі варфарину	Масивні кровотечі: 1,6 % на тлі дабігатрану і 1,9 % на тлі варфарину
	RE-COVER II (2011)	Подвійне сліпе з подвійним маскуванням	Еноксапарин/ дабігатран (150 мг 2 р/д) ^a або еноксапарин/ варфарин	6 міс	2589 пацієнтів з гострою ВТЕ	Рецидив ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,3 % на тлі дабігатрану і 2,2 % на тлі варфарину	Масивні кровотечі: у 15 пацієнтів на тлі дабігатрану і 22 пацієнтів на тлі варфарину
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT (2010)	Відкрите	Ривароксабан (15 мг 2 р/д 3 тиж, потім 20 мг 1 р/д) або еноксапарин/ варфарин	3, 6 або 12 міс	3449 пацієнтів з гострим ТГВ	Рецидив ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,1 % на тлі ривароксабану і 3,0 % на тлі еноксапарину/ варфарину	Масивна або клінічно значуща невелика кровотеча: 8,1 % на тлі ривароксабану і 8,1 % на тлі варфарину
	EINSTEIN-PE (2013)	Відкрите	Ривароксабан (15 мг 2 р/д 3 тиж, потім 20 мг 1 р/д) або еноксапарин/ варфарин	3, 6 або 12 міс	4832 пацієнти з гострою ТЕЛА	Рецидив ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,1 % на тлі ривароксабану і 1,8 % на тлі еноксапарину/ варфарину	Масивна або клінічно значуща невелика кровотеча: 10,3 % на тлі ривароксабану і 11,4 % на тлі варфарину
Апіксабан	AMPLIFY (2011)	Подвійне сліпе з подвійним маскуванням	Апіксабан (10 мг 2 р/д протягом 7 днів, потім 5 мг 2 р/д) і еноксапарин/ варфарин	6 міс	5395 пацієнтів з гострою формою ТГВ або ТЕЛА	Рецидиви ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,3 % на тлі апіксабану і 2,7 % на тлі еноксапарину/ варфарину	Масивні кровотечі: 0,6 % на тлі апіксабану і 1,8 % на тлі варфарину
Едоксабан	Hokusai-VTE (2013)	Подвійне сліпе з подвійним маскуванням	НМГ/едоксабан (60 мг 1 р/д; 30 мг 1 р/д при кліренсі креатиніну 30–50 мл/хв або масі тіла < 60 кг) та НФГ або НМГ/ варфарин	Змінна, 3–12 міс	8240 пацієнтів з гострою формою ТГВ та/або ТЕЛА	Рецидиви ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 3,2 % на тлі едоксабану і 3,5 % на тлі еноксапарину/ варфарину	Масивна або клінічно значуща невелика кровотеча: 8,5 % на тлі едоксабану і 10,3 % на тлі варфарину

^a Затверджені дози дабігатрану становлять 150 мг 2 рази на добу і 110 мг 2 рази на добу.

Результати досліджень із застосування НОАК для лікування ВТЕ свідчать, що ці препарати не поступаються (за ефективністю) стандартним режимам з використанням гепарину/АВК і, можливо, є більш безпечними (зокрема що стосується ризику розвитку масивних кровотеч). НОАК зараз можуть розглядатися як альтернатива стандартним режимам лікування. На момент публікації цих настанов ривароксабан, дабігатран та апіксабан були затверджені для використання при лікуванні ВТЕ в Україні.

Таким чином, у пацієнтів з проміжним низьким та низьким ризиком для початкового лікування вже з першої доби можна застосовувати ривароксабан або апіксабан. Якщо попередньо для лікування використовувався варфарин, то при призначенні НОАК він повинен бути відмінений. Ці препарати разом застосовувати протипоказано.

Режим дозування ривароксабану при ВТЕ: 15 мг двічі на добу впродовж 3 тижнів (15 мг 2 рази 21 добу). Потім для вторинної профілактики – 20 мг 1 раз на добу, краще ввечері, незалежно від віку і кліренсу креатиніну. Таблетки ривароксабану 15 мг та 20 мг слід вживати під час їжі.

Режим дозування апіксабану при ВТЕ – 10 мг 2 рази 7 днів у пацієнтів з невисоким ризиком зі стабільною гемодинамікою. А потім підтримувальна доза – 5 мг 2 рази на добу.

Використання НОАК можливо і після початкової парентеральної антикоагуляції у всіх категорій хворих з ТЕЛА. Прийом препарату проводять замість наступної ін'єкції.

Дабігатрану етексилат призначають тільки після ініціального курсу щонайменше 5 днів НМГ. Режим дозування дабігатрану етексилату при ВТЕ 150 (110) мг 2 рази (доза залежить від віку та функції нирок, попереднього прийому верапамілу).

З огляду на безпечність (зменшення кількості кровотеч), схеми антикоагулянтної терапії із застосуванням НОАК (ривароксабан, дабігатран, апіксабан) мають пріоритет порівняно з використанням АВК.

5.3. Тромболітична терапія

Тромболітична терапія при гострій ТЕЛА забезпечує більш швидке відновлення кровопостачання легень, ніж антикоагулянтна терапія з використанням лише НФГ. Оперативне усунен-

ня легеневої обструкції приводить до швидкого зменшення тиску та судинного опору в легеневій артерії, що супроводжується поліпшенням функції ПШ. Покращення показників гемодинаміки внаслідок тромболізу обмежується першими кількома днями, і через тиждень після лікування не спостерігається.

Затверджені схеми лікування ТЕЛА тромболітичними засобами:

Тромболітичний засіб	Звичайний режим	Прискорений режим
Стрептокіназа	250 тис. Од за 30 хв, далі 100 тис. Од/год протягом 12–24 год	1,5 млн Од протягом 2 год
Альтеплаза	100 мг протягом 2 год	0,6 мг/кг протягом 15 хв (макс. доза 50 мг)

Схема застосування стрептокінази:

Болюсно введення 80 ОД/кг маси тіла гепарину (якщо не вводився) з подальшою внутрішньовенною інфузією 1,5 млн ОД стрептокінази в 100 мл 0,9 % розчині натрію хлориду протягом 30–60 хвилин. Відновлення введення гепарину через 4 години після закінчення інфузії стрептокінази.

Схема введення альтеплази:

Загальну дозу 100 мг слід ввести протягом 2 годин. Найбільш поширеним є досвід застосування в такому режимі: 10 мг в/в струминно протягом 1–2 хвилин, 90 мг як в/в інфузія протягом 2 годин. Єдиним фібринолітичним режимом, схваленим FDA (Food and Drug Administration) для використання у хворих з масивною ТЕЛА, є введення альтеплази (тканинний активатор плазміногену) в дозі 100 мг протягом 2 годин.

Для пацієнтів з масою тіла менше 65 кг загальна доза не повинна перевищувати 1,5 мг/кг.

Схема болюсного введення тканинного активатора плазміногену (тенектеплази):

Препарат призначається в/в болюсно протягом 10 с.

У разі протипоказань до тромболітичної терапії може бути проведена лише антикоагулянтна терапія.

Протипоказання до тромболітичної терапії абсолютні:

- перенесений інсульт менше 6 місяців тому;
- нещодавня (до 3 тижнів) черепно-мозкова травма, хірургічне втручання;
- шлунково-кишкова кровотеча менше 1 місяця тому;
- відомі порушення згортання крові;
- розшаровуюча аневризма аорти;
- рефрактерна артеріальна гіпертензія (сistolічний АТ вище 200 мм рт. ст., діастолічний АТ вище 110 мм рт. ст.);
- для стрептокінази повторне її введення строком від 5 днів до 6 місяців після попереднього використання;
- післяпологовий період (до 7 днів).

Протипоказання відносні:

- транзиторні порушення мозкового кровообігу менше 6 місяців тому;
- терапія непрямими антикоагулянтами;
- вагітність;
- пункція судин великого діаметра в місці, недоступному для компресії;
- травматична реанімація;
- недавня лазеротерапія патології сітківки очного дна.

Схеми прискореного лікування протягом 2 годин є більш ефективними, ніж пролонговані інфузії тромболітичних засобів першого покоління протягом 12–24 годин.

Інфузії НФГ слід припинити під час застосування стрептокінази, але можна продовжувати при введенні рекомбінантного активатора тканинного плазміногену (rtPA). У пацієнтів, які отримують НМГ або фондапаринукс в момент початку проведення тромболізу, НФГ може бути введений тільки через 12 годин після останньої ін'єкції НМГ (у разі застосування двічі на добу), або через 24 години після останньої ін'єкції НМГ чи фондапаринуксу (у разі застосування

один раз на добу). Враховуючи ризики кровотечі, пов'язані з тромболізісом, а також можливу необхідність негайно припинити терапію гепарином чи відмінити його антикоагулянтний ефект, вважається обґрунтованим продовжувати антикоагуляцію з використанням НФГ протягом кількох годин після закінчення тромболітичної терапії до переходу на НМГ або фондапаринукс.

Препаратом вибору у пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА високого ризику є НФГ. НФГ в/в болюсно 80 ОД/кг маси тіла (максимальна доза 4000 ОД) з наступною в/в інфузією в дозі 18 ОД/кг/год (максимальна доза 1000 ОД/год) протягом 24–48 годин. АЧТЧ обов'язково контролювати кожні 6 годин (АЧТЧ = 50–70 с або в 2,0–2,5 рази вище початкового). Після болюсного введення гепарину, за відсутності протипоказань, у пацієнтів групи високого та проміжного високого ризику починають процедуру тромболітичної терапії (після підтвердженої ТЕЛА на КТ, встановленої дисфункції ПШ, при виявленні підвищення біомаркерів).

При використанні фібринспецифічного тромболітика можливе продовження інфузії НФГ, інфузію НФГ призупиняють при застосуванні стрептокінази.

На час початку проведення тромболізу, інфузію НФГ відкладають на 12 годин від останнього введення НМГ (за умови застосування НМГ двічі на день у лікувальних дозах) або на 24 години (при застосуванні НМГ чи фондапаринуксу 1 раз на добу).

Через декілька годин після зупинки системного тромболізу слід відновити і продовжити антикоагуляцію за допомогою НФГ з урахуванням схем переключення з НМГ і фондапаринуксу.

Варфарин призначають з першої доби лікування. Стартова доза варфарину у пацієнтів < 60 років становить 10 мг/добу, у пацієнтів

Підбір дози НФГ при в/в введенні залежно від АЧТЧ

АЧТЧ	Зміна дози
> 35 с (в 1,2 рази вище за контроль)	80 ОД/кг у вигляді болюсу; збільшити швидкість інфузії на 4 ОД/кг/год
35–45 с (в 1,2–1,5 рази вище за контроль)	40 ОД/кг у вигляді болюсу; збільшити швидкість інфузії на 2 ОД/кг/год
46–70 с (в 1,5–2,3 рази вище за контроль)	Без змін
71–90 с (у 2,3 рази вище за контроль)	Знизити швидкість інфузії на 2 ОД/кг/год
> 90 с (у 3 рази вище за контроль)	Призупинити інфузію на 1 год, потім знизити швидкість інфузії на 3 ОД/кг/год

> 60 років – 5 мг/добу. Дозу варфарину коригують залежно від рівня МНВ впродовж 5–7 діб.

Фібринолітики вводять з використанням 2- або 12-годинного режимів. Більш швидке введення ефективніше, але супроводжується підвищенням ризику кровотеч.

Загалом, позитивний ефект від проведення тромболізу спостерігався у понад 90 % пацієнтів, про що свідчить покращення клінічних та ехокардіографічних показників протягом 36 годин. Найоптимальніший ефект досягається при проведенні тромболізу протягом 48 годин після виникнення симптому, проте тромболізис також є ефективним у пацієнтів з наявністю відповідних симптомів впродовж 6–14 днів.

Результати рандомізованих досліджень, що проводилися до 2004 року, свідчать, що тромболізис може асоціюватись зі зменшенням рівня смертності або рецидивів ТЕЛА у пацієнтів високого ступеня ризику з гемодинамічною нестабільністю. Згідно з нещодавно представленим епідеміологічним звітом, рівень смертності від ТЕЛА в клінічних умовах був нижчим у пацієнтів, яким було проведено тромболітичну терапію, ніж у тих, що не проходили такої терапії (RR 0,20; 95 % ДІ 0,19–0,22; $P < 0,0001$). Більшість протипоказань для проведення тромболізу слід вважати умовними у пацієнтів з ТЕЛА високого ступеня ризику, що загрожують їх життю.

Клінічна користь від застосування тромболізу при відсутності порушень гемодинаміки в момент госпіталізації протягом багатьох років залишалась спірним питанням. Під час рандомізованого дослідження ефективності застосування гепарину порівняно з алтеплазою у 256 пацієнтів з гострою ТЕЛА і нормальним тиском, а також проявами дисфункції ПШ чи легеневої гіпертензії, що було підтверджено під час проведення обстеження в клінічних умовах, ЕхоКГ або катетеризації правих камер серця, тромболітична терапія (переважно вторинний тромболізис) забезпечила зменшення частоти проведення інтенсивної терапії (з 24,6 до 10,2 %; $P = 0,004$), що не вплинуло на рівень смертності. Нещодавно були опубліковані результати дослідження ефективності застосування тромболізу при ТЕЛА (РЕІТНО). Це мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження проводилось з метою порівняння ефективності тромболізу за допомогою однократного внутрішньовенного болюсного вливання тенектеплази і гепарину (дозування яких

визначене з урахуванням маси пацієнтів) порівняно з плацебо і гепарином. У дослідженні брали участь пацієнти з гострою ТЕЛА, в яких було виявлено дисфункцію ПШ, що підтверджувалася результатами ЕхоКГ чи КТ-ангіографії, а також пошкодження міокарда, що підтверджувалося позитивними результатами тесту на тропонін I або T. Загалом до участі в дослідженні було залучено 1006 пацієнтів. Основний показник ефективності, що включав частоту смертельних випадків з будь-яких причин або випадків гемодинамічної декомпенсації/колапсу протягом 7 днів після рандомізації, знизився на тлі застосування тенектеплази (2,6 % порівняно з 5,6 % у плацебо-групі; $P = 0,015$; OR 0,44; 95 %, ДІ 0,23–0,88). Ефективність тромболізу головним чином забезпечувалася суттєвим зменшенням частоти гемодинамічного колапсу (1,6 % порівняно з 5,0 %; $P = 0,002$); рівень смертності протягом 7 днів був низьким: 1,2 % в групі, в якій застосовувалася тенектеплаза, та 1,8 % в плацебо-групі ($P = 0,43$). В іншому рандомізованому дослідженні, в якому порівнювалася ефективність застосування у пацієнтів з ТЕЛА середнього ступеня ризику тільки НМГ та НМГ плюс внутрішньовенне болюсне вливання тенектеплази, в групі хворих, що отримували тенектеплазу, відзначено менше несприятливих результатів захворювання, кращі функціональні показники та поліпшення якості життя протягом 3 місяців.

Тромболітична терапія супроводжується високим ризиком розвитку масивних кровотеч, у тому числі внутрішньочерепних кровотеч. За результатами аналізу узагальнених даних досліджень з використанням різних тромболітичних засобів і схем лікування, частота виникнення внутрішньочерепних кровотеч становила 1,9–2,2 %. Ризик розвитку геморагічних ускладнень підвищується зі збільшенням віку та за наявності супутніх захворювань. За даними РЕІТНО, частота геморагічних інсультів після тромболітичної терапії з використанням тенектеплази становить 2 % (порівняно з 0,2 % у групі плацебо) у пацієнтів з ТЕЛА середнього і високого ступенів ризику. Кількість випадків невеликих невнутрішньочерепних кровотеч також збільшилася в групі, де застосовувався препарат тенектеплаза, порівняно з групою плацебо (6,3 та 1,5 %; $P < 0,001$). Ці результати підкреслюють необхідність у покращенні рівня безпеки тромболітичної терапії у пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення вну-

трішньочерепної або іншої кровотечі, що загрожує життю. Стратегія використання зменшених доз rtPA продемонструвала свою безпечність для лікування ТЕЛА середнього ступеня ризику під час дослідження за участі 121 пацієнта. Ці результати були підтверджені під час іншого дослідження за участі 118 пацієнтів з нестабільною гемодинамікою або «масивною обструкцією легень». У пацієнтів з флотуючими тромбами в правих відділах серця терапевтична ефективність тромболізу залишається суперечливим питанням.

На сьогодні є досвід застосування половинної («безпечної») дози тромболітиків у хворих з високим ризиком кровотеч. Передумовами до такого підходу можуть бути особливості кровопостачання легенів (єдиний орган, через який проходить весь об'єм циркулюючої крові і відповідно вся доза фібринолітика, введеного системно), а також висока активність власної фібринолітичної системи в легеневій тканині. У проспективному рандомізованому багатоцентровому дослідженні С. Wang і співавторів у ході обстеження 118 пацієнтів з масивною і субмасивною ТЕЛА не було виявлено суттєвих відмінностей між двома режимами альтеплази 50 і 100 мг (інфузія протягом 2 годин) за основними показниками ефективності – функція ПШ і динаміка систолічного тиску в легеневій артерії за даними ЕхоКГ; ступінь обструкції легеневих артерій за даними спіральної КТ; кількість дефектів наповнення за даними ВПС. Обидва режими тромболітичної терапії також істотно не відрізнялися за впливом на летальність і ймовірність розвитку повторних ВТЕ. У той же час використання низькодозового режиму мало тенденцію до більш рідкісного розвитку великих кровотеч (3 % порівняно з 10 %, $p=0,288$), особливо у пацієнтів з масою тіла менше 65 кг (14,8 % порівняно з 41,2 %, $p=0,049$). У багатоцентровому рандомізованому дослідженні MORETT у 121 хворого з субмасивною ТЕЛА тестувалося введення «безпечної» дози альтеплази (50 мг у пацієнтів з масою тіла > 50 кг або 0,5 мг/кг при масі тіла < 50 кг) на тлі «безпечного» режиму антикоагулянтної терапії порівняно зі стандартними дозами антикоагулянтів. Проведення тромболітичної терапії привело до достовірного зниження ймовірності розвитку первинної кінцевої точки (повторна ТЕЛА + легенева гіпертензія) через 28 місяців спостереження ($p<0,001$). У групі тромболітичної терапії також достовірно рідше

спостерігалися розвиток смерті і повторних ВТЕ (1,6 % порівняно з 10 %, $p=0,0489$), а також істотно скорочувалися терміни перебування пацієнта в стаціонарі ($p<0,001$). У дослідженні MORETT великі кровотечі не були зареєстровані в жодній з груп, тобто застосування «безпечної» дози тромболітика не супроводжувалося збільшенням ризику кровотеч порівняно з антикоагулянтною терапією. Тому у пацієнтів з високим ризиком кровотеч, у тому числі з масою тіла до 65 кг та віком понад 75 років, і показаннями для проведення тромболітичної терапії при ТЕЛА можливе використання половинної (50 мг) дози альтеплази, яка вводиться внутрішньовенно протягом 2 годин.

5.4. Хірургічна емболектомія

Перша успішна емболектомія з легеневої артерії була здійснена в 1924 році, за кілька десятків років до розробки медикаментозних методів лікування ТЕЛА. Фахівці, які застосовують міждисциплінарний підхід до лікування захворювання і віддають перевагу оперативному та активному залученню кардіохірургів, нещодавно повторно впровадили концепцію хірургічної емболектомії у пацієнтів з ТЕЛА високого ризику, а також у деяких пацієнтів з ТЕЛА середнього і високого ступенів ризику, зокрема в разі протипоказань для проведення тромболізу або якщо тромболізис є неефективним.

У разі застосування оперативного міждисциплінарного підходу, за наявності відповідних індивідуальних показань для проведення емболектомії, згідно з одержаними даними, рівень смертності під час періопераційного періоду не перевищував 6 %. Передопераційний тромболізис підвищує ризик кровотечі, проте не є абсолютним протипоказанням для хірургічної емболектомії.

Пацієнти з нападами гострої ТЕЛА, що розвинулася на тлі тривалої задишки та легеневої гіпертензії, можуть страждати від ХТЕЛГ. Таких пацієнтів слід направляти до спеціалізованих центрів для легеневої ендартеректомії (див. п. 7).

5.5. Лікування за допомогою черезшкірного катетера

Мета інтервенційної терапії – видалити тромби, що створюють перешкоди, з основних легеневих артерій для сприяння відновленню

функції ПШ, усуненню симптомів і швидшому одужанню. У пацієнтів з абсолютними протипоказаннями до проведення тромболізу втручання внутрішньовенні методи лікування включають (1) фрагментацію тромбів за допомогою катетера типу «свинячий хвостик» або катетера Фогарті, (2) реолітичну тромбектомію з використанням гідродинамічних пристроїв для катетеризації, (3) аспіраційну тромбектомію за допомогою аспіраційних катетерів та (4) ротаційну тромбектомію. З іншого боку, у пацієнтів без абсолютних протипоказань для тромболізу ефективними методами є катетерний тромболізис та фармако механічний тромболізис.

У той час як антикоагулянтна терапія з використанням лише гепарину має незначну ефективність для відновлення анатомічних розмірів і функцій ПШ протягом перших 24–48 годин, рівень швидкого відновлення ПШ після проведення тромболізу із введенням малих доз речовин за допомогою катетера є аналогічним тому, який може бути забезпечений після проведення системного тромболізу із застосуванням стандартних доз.

5.6. Венозні фільтри

Венозні фільтри зазвичай встановлюють в інфраренальному відділі нижньої порожнистої вени (кава-фільтри). При виявленні тромбу в ниркових венах може бути доцільним встановлення фільтрів в супраренальному відділі. Імплантація венозних фільтрів показана у пацієнтів з гострою ТЕЛА, що мають абсолютні протипоказання до застосування антикоагулянтних препаратів, та у хворих з дійсно підтвердженим рецидивом ТЕЛА, що виникає, незважаючи на проведення належної антикоагулянтної терапії. Дані неекспериментальних досліджень вказують, що установка венозного фільтра може знизити рівень смертності в гостру фазу захворювання, пов'язану з ТЕЛА, тобто принести користь за рахунок ймовірного підвищення ризику рецидивів ВТЕ.

Ускладнення при установці постійних кава-фільтрів виникають часто, але рідко призводять до летального результату.

Результати восьмирічного періоду подальшого спостереження за 400 пацієнтами з ТГВ (що супроводжувався ТЕЛА або ні), які брали участь у рандомізованому дослідженні і пройшли первинну антикоагулянтну терапію тривалістю

щонайменше 3 місяці, показали, що у пацієнтів з постійним кава-фільтром ризик розвитку рецидивів ТЕЛА знизився за рахунок підвищення ризику рецидивів ТГВ та без будь-якого загального впливу на показники виживаності.

Непостійні кава-фільтри поділяються на тимчасові та змінні. Тимчасові фільтри слід видаляти через декілька днів, натомість змінні фільтри можна залишати у вені на довший час. Непостійні фільтри рекомендується видаляти як тільки застосування антикоагулянтів стане безпечним. Незважаючи на це, їх часто залишають установленими протягом довшого часу, при цьому частота розвитку пізніх ускладнень становить 10 %; до таких ускладнень належать міграція, ангуляція або деформація фільтра, перфорація стінки вени ніжками фільтра, перелам фільтра та емболізація фрагментів і тромбоз пристрою.

Дані на підтвердження ефективності рутинного застосування венозних фільтрів у пацієнтів з флотуючими тромбами в проксимальних венах відсутні. В одному дослідженні частота рецидивів у пацієнтів з ТЕЛА, що отримували тільки адекватну антикоагулянтну терапію (без імплантації венозного фільтра) була низькою (3,2 %). Також немає свідчень щодо доцільності застосування кава-фільтрів у пацієнтів, яким призначене планове проведення системного тромболізу, хірургічної емболектомії або тромбендартеректомії з легеневої артерії.

5.7. Дострокова виписка та амбулаторне лікування

Під час прийняття рішення про дострокову виписку та проведення амбулаторного лікування пацієнтів з гострою ТЕЛА основне завдання полягає у визначенні пацієнтів з низьким ступенем ризику несприятливих ранніх результатів захворювання. Розроблено численні моделі прогнозування ризиків (див. п. 4). Проте шкала PESI (див. табл. 7) на сьогоднішній день визнає найбільш обґрунтованою. Спрощена версія цього індексу (sPESI) має високу чутливість щодо ідентифікації ТЕЛА низького ступеня ризику, але значущість результатів, отриманих за допомогою такої спрощеної версії, для відбору кандидатів на проведення амбулаторного лікування ще безпосередньо не досліджувалася.

Критерії Hestia включають комплекс клінічних параметрів, що можуть легко бути отримані в приліжкових умовах. У неконтрольованому до-

слідженні із застосуванням цих критеріїв для відбору кандидатів на амбулаторне лікування частота ВТЕ становила 2,0 % (0,8–4,3 %) у хворих з гострою ТЕЛА, що були виписані з лікарні впродовж 24 годин. Критерії Hestia ще не пройшли процедуру зовнішньої валідації.

Значущість NT-proBNP як лабораторного біомаркера для відбору кандидатів на амбулаторне лікування оцінювалася в неконтрольованому дослідженні, в якому у 152 пацієнтів (верхня межа 95 % ДІ 2,4 %) з клінічно визначеною ТЕЛА дуже низького ступеня ризику та рівнем BNP < 500 пг/мл впродовж тримісячного періоду подальшого спостереження не відзначено жодного летального випадку чи рецидиву ВТЕ, або масивних геморагічних ускладнень. Значущість візуалізаційних діагностичних процедур (ЕхоКГ або КТ-сканування) для виключення дисфункції ПШ перед достроковою випискою пацієнтів з лікарні в клінічних дослідженнях не вивчалася.

У табл. 12 узагальнено дані щодо дизайнів останніх багатоцентрових клінічних досліджень, присвячених вивченню тримісячних клінічних результатів у пацієнтів з ТЕЛА, що були достроково виписані з лікарні або повністю лікувалися в амбулаторних умовах. Загалом серед пацієнтів, що пройшли процедуру скринінгу, частка хворих, які були визнані придатними для амбулаторного лікування, становила 13–51 %. При проведенні метааналізу 14 (переважно когортних) досліджень показники сукупної частоти рецидивів ВТЕ, масивних кровотеч та загальної смертності суттєво не відрізнялись у амбулаторних пацієнтів, достроково виписаних пацієнтів та пацієнтів, що лікувалися в умовах стаціонару.

5.8. Терапевтичні стратегії

Алгоритм рекомендованих терапевтичних стратегій при гострій ТЕЛА представлено на рис. 5.

5.8.1. Тромбоемболія легеневої артерії, що супроводжується шоком або гіпотензією (тромбоемболія легеневої артерії високого ступеня ризику)

У пацієнтів з ТЕЛА, що супроводжується шоком або гіпотензією, відзначається високий ризик госпітальної смерті, особливо в перші години після госпіталізації. Крім забезпечення гемоди-

намічної та респіраторної підтримки, таким пацієнтам необхідно ввести внутрішньовенно НФГ, що є переважно засобом первинної антикоагуляції, оскільки застосування НМГ або фондапаринуксу у хворих з гіпотензією та шоком поки що не вивчалася.

Первинна реперфузійна терапія, зокрема системний тромболізис, є варіантом лікування пацієнтів з ТЕЛА високого ступеня ризику. У пацієнтів, що мають протипоказання до тромболізу, та у хворих, у яких не вдалося поліпшити гемодинамічний статус за допомогою тромболітичної терапії, рекомендується проводити хірургічну емболектомію, при наявності хірургічного досвіду та необхідних засобів. Як альтернативу хірургічному втручанню можна розглядати лікування за допомогою черезшкірного катетера, за умови наявності належного досвіду застосування цього методу та відповідних засобів на місці проведення процедури. В таких випадках терапевтичні рішення повинні прийматися багатопрофільною бригадою за участю торакального хірурга або кардіохірурга, залежно від ситуації.

5.8.2. Тромбоемболія легеневої артерії без шоку або гіпотензії (тромбоемболія легеневої артерії середнього або низького ступеня ризику)

У більшості випадків гострої ТЕЛА, що не супроводжується порушеннями системної гемодинаміки, препаратами вибору є НМГ або фондапаринукс підшкірно в дозах, розрахованих за масою тіла, та без необхідності моніторингу, крім випадків наявності тяжкої ниркової недостатності.

Пацієнти, що не страждають від шоку чи гіпотензії, мають пройти додаткову стратифікацію ризиків після підтвердження діагнозу ТЕЛА. Оцінка ризиків у таких хворих повинна починатись із застосування валідованих клінічних шкал, бажано PESI або sPESI.

У пацієнтів з низьким ступенем ризику, що належать до I або II класу за PESI, і, можливо, також у тих, що отримали нульовий бал за шкалою sPESI (див. табл. 9), можна розглядати питання про дострокову виписку з лікарні та проведення амбулаторного лікування, якщо це є доцільним з огляду на очікуване дотримання пацієнтом режиму лікування та його сімейне і соціальне оточення. У всіх інших пацієнтів слід розглянути можли-

Таблиця 12

Дизайн останніх багатоцентрових досліджень, присвячених питанню амбулаторного лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії (модифіковано за даними M. Lankeit та співавт., 2012)

Автор	Дизайн	Критерії включення	Основні критерії виключення	Залучено пацієнтів	Лікування
D. Aujesky, 2011	Відкрите рандомізоване дослідження з дизайном не меншої ефективності 19 центрів (ІТ) Виписка впродовж 24 год або стаціонарне лікування	Вік ≥ 18 років Підтверджена гостра ТЕЛА Клас PESI I або II	АТ < 100 мм рт. ст. Наявність болей, що потребують застосування опіоїдів Активна кровотеча або високий ризик її розвитку Тяжке ожиріння CrCl < 30 мл/хв ГІТ в анамнезі Перешкоди до проведення амбулаторного лікування	344 (з 1557 осіб, що пройшли скринінг)	В обох групах: еноксапарин п/ш двічі на добу; на тлі АВК («рання» терапія)
R. Otero, 2012	Відкрите рандомізоване дослідження 9 центрів Виписка впродовж 3–5 днів або стаціонарне лікування	Вік ≥ 18 років Підтверджена гостра ТЕЛА Низький ризик згідно з правилом клінічного прогнозування Uresandi [350]	Гемодинамічна нестабільність Тропонін Т $\geq 0,1$ нг/мл Дисфункція ПШ (ТТЕ) Високий ризик розвитку кровотеч Тяжкі супутні захворювання Насиченість $O_2 < 93\%$ ХОЗЛ, астма Тяжке ожиріння	132 (з 1016 осіб, що пройшли скринінг)	В обох групах: НМГ п/ш на тлі АВК (початок на 10-ту добу)
W. Zondag, 2011	Проспективне когортне дослідження 12 центрів (ІТ) Усі лікувались амбулаторно, виписка впродовж 24 год	Вік ≥ 18 років Підтверджена гостра ТЕЛА	Гемодинамічна нестабільність Активна кровотеча або високий ризик її розвитку Потреба в кисні CrCl < 30 мл/хв Печінкова недостатність ГІТ в анамнезі Перешкоди до проведення амбулаторного лікування	297 (з 581 особи, що пройшла скринінг)	Надропарин п/ш 1 раз на добу; на тлі ВКА (починаючи з 1-го дня)
M.J. Agterof, 2010	Проспективне когортне дослідження 5 центрів (ІТ) Виписка впродовж 24 год	Вік ≥ 18 років Підтверджена гостра ТЕЛА NT-proBNP < 500 пг/мл	Гемодинамічна нестабільність Активна кровотеча або високий ризик її розвитку Тяжкі супутні захворювання Лікування болей в/в анальгетиками Потреба в кисні Креатинін > 150 мкмоль/л Перешкоди до проведення амбулаторного лікування	152 (з 351 особи, що пройшла скринінг)	НМГ п/ш 1 раз на добу на тлі АВК («рання» терапія)

CrCl – кліренс креатиніну; ІТ – відділення інтенсивної терапії; ТТЕ – трансторакальна ехокардіографія.

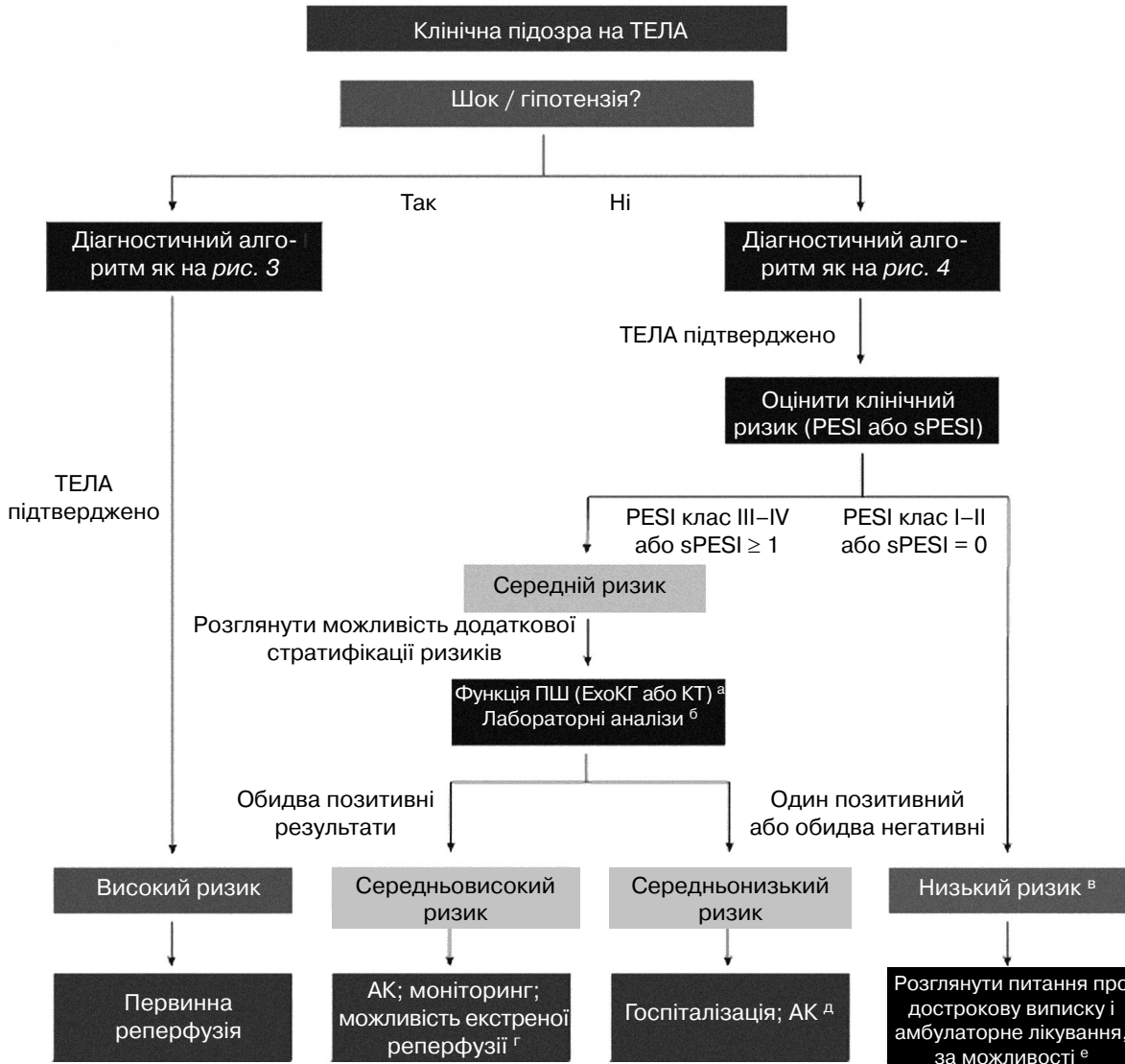


Рис. 5. Стратегії лікування при гострій тромбоемболії легеневої артерії залежно від наявних ризиків (категорії ризиків представлені в табл. 9). АК – антикоагуляція. ^а Якщо під час діагностики ТЕЛА вже було проведено ЕхоКГ і виявлено дисфункцію ПШ або якщо вже здійснювалась КТ з діагностичною метою, яка показала збільшення ПШ (відношення ПШ/ЛШ) $\geq 0,9$, слід виконати тест на серцеві тропоніни, крім випадків, коли первинна реперфузія не розглядається як варіант лікування (наприклад, при наявності тяжких супутніх захворювань або обмеженої прогнозованої тривалості життя пацієнта). ^б Маркери ураження міокарда (наприклад, збільшення рівня серцевого тропоніну I або T в плазмі), або серцева недостатність внаслідок дисфункції (правого) шлуночка (підвищення концентрації натрійуретичного пептиду в плазмі). Якщо під час первинної діагностики (з приводу болей у грудях) вже проводились лабораторні аналізи на визначення рівня серцевих біомаркерів та їх результати виявилися позитивними, слід розглянути можливість проведення ЕхоКГ з метою оцінки функції ПШ або виконати (повторне) визначення розміру ПШ за допомогою КТ. ^в Пацієнти з I–II класом за PESI або нульовим балом за sPESI та збільшеним рівнем серцевих біомаркерів або ознаками дисфункції ПШ за даними візуалізаційних обстежень також належать до категорії хворих із середньонизьким ступенем ризику. Це може бути корисним у ситуаціях, коли дані візуалізаційних обстежень або результати тестів на біомаркери стають відомі раніше, ніж розраховується індекс клінічної тяжкості. Такі пацієнти навряд чи підходять для лікування в амбулаторних умовах. ^г Тромболізис (одразу) при появі клінічних ознак гемодинамічної декомпенсації; як альтернативи системному тромболізісу можуть розглядатися хірургічна емболектомія з легеневої артерії або лікування за допомогою черезшкірного катетера, особливо за наявності високого ризику розвитку кровотеч. ^д У пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА та позитивними результатами тесту на тропоніни, навіть за відсутності ознак дисфункції ПШ на ЕхоКГ або КТ, слід розглянути можливість проведення моніторингу стану. ^е Спрощена версія PESI не була валідована в проспективних дослідженнях з амбулаторного лікування.

Рекомендації щодо лікування в гостру фазу

Рекомендації	Клас	Рівень
ТЕЛА, що супроводжується шоком або гіпотензією (високого ступеня ризику)		
У пацієнтів з ТЕЛА високого ступеня ризику рекомендується невідкладно розпочати внутрішньовенну антикоагуляцію за допомогою НФГ	I	C
Рекомендується проводити тромболітичну терапію	I	B
У пацієнтів, що мають протипоказання до проведення тромболізу, або в разі неефективності тромболізу рекомендується застосовувати хірургічну емболектомію з легеневої артерії ^a	I	C
Слід розглянути питання про застосування лікування за допомогою катетера як альтернативи хірургічній легеневої емболектомії у пацієнтів, яким протипоказане проведення повнодозового системного тромболізу або у яких такий метод виявився неефективним ^a	IIa	C

^a За наявності досвіду та необхідного обладнання на місцях.

Рекомендації щодо венонних фільтрів

Рекомендації	Клас	Рівень
У пацієнтів з гострою ТЕЛА та наявністю абсолютних протипоказань до проведення антикоагуляції слід розглянути можливість застосування кава-фільтрів	IIa	C
Застосування кава-фільтрів слід розглядати у випадку рецидивів ТЕЛА, що виникають, незважаючи на терапевтичні рівні антикоагуляції	IIa	C
Рутинне застосування кава-фільтрів у пацієнтів з ТЕЛА не рекомендується	III	A

вість оцінки функції ПШ за допомогою ЕхоКГ (або КТ-ангіографії) та визначення рівня серцевого тропоніну.

Виходячи з результатів нещодавно опублікованого рандомізованого дослідження та згідно з викладеним у розділі, присвяченому складанню прогностичних оцінок, пацієнти з гострою ТЕЛА, дисфункцією ПШ за даними ЕхоКГ або КТ-сканування та позитивними результатами тесту на серцеві тропоніни належать до групи середньовисокого ступеня ризику (див. табл. 9). Застосування у таких пацієнтів повнодозової системної тромболітичної терапії як первинної реперфузійної терапії може попередити розвиток потенційно небезпечної для життя гемодинамічної декомпенсації або колапсу, проте за рахунок збільшення ризику геморагічного інсульту або масивної не інтракраніальної кровотечі. Відповідно, рутинне застосування системного тромболізу як первинного лікування у пацієнтів з ТЕЛА середньовисокого ризику не рекомендується, однак при появі ознак

гемодинамічної декомпенсації потрібно розглянути питання про застосування тромболітичної терапії. Хірургічна емболектомія з легеневої артерії або лікування за допомогою черезшкірного катетера можуть розглядатись як альтернативні методи надання екстреної допомоги пацієнтам з ТЕЛА середньовисокого ступеня ризику з явною небезпекою розвитку гемодинамічної декомпенсації та передбачуваним високим ризиком виникнення кровотеч на тлі системного тромболізу.

У когортних дослідженнях встановлено, що інші лабораторні маркери, такі як BNP, NT-proBNP та білки серцевого типу, що зв'язують жирні кислоти (H-FAAT), також виявляють прогностичну значущість додатково до клінічних та візуалізаційних параметрів, але їх потенційне терапевтичне значення в проспективних дослідженнях ще не вивчалось.

Нормотензивні пацієнти III класу або вище за PESI, або які набрали принаймні 1 бал за шкалою sPESI, що мають нормальні показники

Рекомендації щодо лікування в гостру фазу

Рекомендації	Клас	Рівень
ТЕЛА, що не супроводжується шоком або гіпотензією (середній або низький ступінь ризику) ^a		
Антикоагулянтна терапія: комбінація парентеральних засобів з АВК		
Рекомендують невідкладно розпочати парентеральну антикоагуляцію у пацієнтів з високою або середньою клінічною вірогідністю ТЕЛА на тлі діагностичного процесу	I	C
НМГ або фондапаринукс є рекомендованими засобами для проведення парентеральної антикоагуляції в гостру фазу для більшості пацієнтів	I	A
Паралельно з парентеральною антикоагуляцією рекомендують проводити лікування за допомогою АВК до досягнення значення МНВ 2,5 (діапазон 2,0–3,0)	I	B
Антикоагулянтна терапія: НОАК		
Як альтернативу комбінації парентеральної антикоагуляції з АВК рекомендують застосовувати антикоагуляцію за допомогою ривароксабану (15 мг 2 рази на добу протягом 3 тижнів з переходом на 20 мг 1 раз на добу)	I	B
Як альтернативу комбінації парентеральної антикоагуляції з АВК рекомендують застосовувати антикоагуляцію за допомогою апіксабану (10 мг 2 рази на добу протягом 7 днів з переходом на 5 мг 2 рази на добу)	I	B
Як альтернативу лікуванню за допомогою АВК після парентеральної антикоагуляції в гостру фазу рекомендують застосовувати дабігатран (150 мг 2 рази на добу або 110 мг двічі на добу у пацієнтів віком \geq 80 років та у хворих, що проходять супутню терапію верапамілом)	I	B ^б
Як альтернативу лікуванню за допомогою АВК рекомендують застосовувати едоксабан* після парентеральної терапії антикоагулянтами в гострій фазі	I	B
Не рекомендують застосовувати НОАК (ривароксабан, апіксабан, дабігатран, едоксабан) у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю ^в	III	A
У пацієнтів, що не мають шоку чи гіпотензії, не рекомендують рутинне застосування первинного системного тромболілізу	III	B
У пацієнтів з ТЕЛА середньовисокого ступеня ризику рекомендують проводити ретельний моніторинг з метою раннього виявлення гемодинамічної декомпенсації та своєчасного започаткування екстреної реперфузійної терапії	I	B
У пацієнтів з ТЕЛА середньовисокого ступеня ризику та клінічними ознаками гемодинамічної декомпенсації рекомендують розглянути можливість проведення тромболітичної терапії	IIa	B
Застосування хірургічної легеневої емболектомії може розглядатися у пацієнтів з ТЕЛА середньовисокого ступеня ризику, якщо очікуваний ризик виникнення кровотеч на тлі тромболітичної терапії є високим ^г	IIb	C
Застосування лікування за допомогою черезшкірного катетера може розглядатися у пацієнтів з ТЕЛА середньовисокого ступеня ризику, якщо очікуваний ризик виникнення кровотеч на тлі тромболітичної терапії є високим ^г	IIb	B
Дострокова виписка та амбулаторне лікування		
У пацієнтів з гострою ТЕЛА низького ступеня ризику слід розглянути питання про ранню виписку та продовження лікування в домашніх умовах, за наявності можливості належного амбулаторного лікування та отримання антикоагулянтної терапії	IIa	B

* УВАГА: Едоксабан на цей час проходить процедуру державної експертизи для отримання дозволу на застосування при лікуванні ВТЕ в Європейському Союзі. ^a Див. табл. 9 для визначення категорій ризику. ^б eRE-COVER та RE-COVER II вважаються одним масштабним дослідженням. ^в Кліренс креатиніну $<$ 30 мл/хв для ривароксабану, дабігатрану та едоксабану і $<$ 25 мл/хв для апіксабану. ^г За наявності в місці проведення належного досвіду та засобів.

ЕхоКГ (чи КТ-ангіографії) або тесту на серцеві тропоніни (або одного й другого), належать до групи середньонизького ступеня ризику. У таких пацієнтів показано проведення антикоагуляції. Наявні свідчення не підтверджують доцільність первинної реперфузійної терапії. Немає доказів, що постільний режим має будь-який корисний вплив на результати захворювання у таких хворих.

6. ТРИВАЛІСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ

Метою антикоагулянтної терапії у пацієнтів з ТЕЛА є попередження рецидивів ВТЕ. В більшості випадків застосовуються АВК, тоді як при лікуванні пацієнтів з ВТЕ та онкологічними захворюваннями перевага віддається НМГ. Було проведено оцінку застосування трьох НОАК у складі тривалої терапії ВТЕ.

До більшості досліджень, що зосереджувались на питанні тривалої антикоагулянтної терапії з приводу ВТЕ, входили пацієнти з ТГВ, що супроводжувався або ні ТЕЛА, і тільки одне дослідження спеціально було присвячене пацієнтам з ТЕЛА. Частота рецидивів ВТЕ не залежить від клінічних проявів першої події (тобто однакова після ТЕЛА і після ТГВ); однак у пацієнтів, що страждали на ТЕЛА, частіше зустрічаються рецидиви ВТЕ у вигляді симптомної ТЕЛА, тоді як у пацієнтів, що страждали на ТГВ, рецидиви мають тенденцію проявлятися як ТГВ.

У клінічних дослідженнях оцінювали ефективність різних строків антикоагулянтної терапії ВТЕ. Ось основні результати цих досліджень: (1) пацієнти з ТЕЛА повинні отримувати антикоагулянтну терапію протягом щонайменше 3 місяців, (2) після припинення антикоагулянтної терапії очікується, що ризик рецидивів, якщо антикоагулянти були відмінені через 6 або 12 місяців, є таким самим, як і при відміні антикоагулянтів через 3 місяці після початку терапії та (3) лікування протягом необмеженого часу знижує ризик рецидивів ВТЕ майже на 90 %, але ця перевага частково компенсується зростанням на 1 % річного ризику виникнення масивних кровотеч. Загалом АВК мають високу ефективність у попередженні рецидивів ВТЕ під час лікування, однак не позбавляють від ризику розвитку рецидивів у подальшому, після припинення лікування. Відповідно терапію антикоагулянтами припиня-

ють, коли відзначений ризик виникнення кровотеч, пов'язаних з антикоагуляцією, та незручності, що їх зазнають особи, які продовжують отримувати згадане лікування, переважають ризик рецидивів ВТЕ.

Основним фактором ризику розвитку рецидивів ВТЕ є онкологічні захворювання в активній стадії, на тлі яких частота рецидивів становить близько 20 % протягом перших 12 місяців після індексної події. Тому необмежена у часі антикоагулянтна терапія підходить для застосування в онкохворих після первинного епізоду ТЕЛА. В рандомізованому дослідженні за участю пацієнтів з ТГВ та раком застосування НМГ дальтепарину в дозі 200 МО/кг один раз на добу протягом 4–6 тижнів з подальшим переходом на дозу, що становила 75 % від первинної дози, яка приймається один раз на день протягом періоду до 6 місяців, виявилось більш ефективним щодо попередження рецидивів ВТЕ, ніж використання варфарину. Відповідно, у пацієнтів з ВТЕ та онкологічними захворюваннями рекомендується проводити терапію НМГ протягом принаймні 3–6 місяців (див. п. 8.2). Питання щодо того, застосування якої терапії є оптимальним після перших 6 місяців, остаточно не з'ясоване, однак рекомендується продовжувати лікування НМГ або АВК доти, доки захворювання вважатиметься активним.

За винятком пацієнтів хворих на рак, ризик рецидивів ВТЕ після припинення лікування залежить від особливостей індексного епізоду. В дослідженні з вивчення віддалених результатів у пацієнтів після першого епізоду гострої ТЕЛА встановлено, що частота рецидивів після припинення терапії становить близько 2,5 % на рік у випадку ТЕЛА, асоційованої з факторами ризику, що мають зворотний характер, і 4,5 % на рік при неспровокованій ТЕЛА. Можливе збільшення частоти розвитку рецидивів до 10 % протягом першого року після відміни антикоагулянтної терапії. Як зазначається у вступі, ВТЕ вважається «спровокованою» за наявності тимчасових чи зворотних факторів ризику (таких як хірургічне втручання, травма, іммобілізація, вагітність, прийом пероральних контрацептивів або застосування гормонозамісної терапії) в момент постановки діагнозу і «неспровокованою» за відсутності вищевказаного. У пацієнтів зі спровокованою ТЕЛА слід віддавати перевагу 3-місячній терапії за допомогою АВК перед лікуванням упродовж коротшого терміну. Зазвичай

не рекомендується проводити лікування довше 3 місяців, якщо транзиторних факторів ризику більше немає.

Оцінка ризику розвитку рецидивів у пацієнтів з неспровокованою ТЕЛА є більш складним завданням [54–56]. Допомогти виявити пацієнтів, що мають вищий відносний ризик розвитку рецидивів впродовж тривалого часу (1,5–2,0), може наявність таких факторів ризику: (1) один епізод ВТЕ в анамнезі або більше, (2) антифосфоліпідний синдром, (3) спадкова тромбофілія та (4) залишкові явища тромбозу в проксимальних венах. Повідомлялось також про такий додатковий фактор ризику рецидивів після ТЕЛА, як збереження дисфункції ПШ на момент виписки з лікарні, що підтверджується даними ЕхоКГ. З іншого боку, негативні результати тесту на D-димери після припинення терапії АВК очевидно виступають фактором попередження рецидивів ВТЕ (RR 0,4).

Серед пацієнтів з генетичною формою тромбофілії хворі з вовчаковим антикоагулянтом, підтвердженим дефіцитом протеїну С або протеїну S, та особи з гомозиготним фактором V Ляйдена (Leiden) чи гомозиготним протромбіном G20210A (PTG20210A) можуть розглядатись як кандидати на проведення безстрокової антикоагулянтної терапії після першого неспровокованого епізоду ВТЕ. На цей час немає свідчень щодо клінічної користі від продовження тривалості антикоагулянтної терапії у хворих з гетерозиготним фактором V Ляйдена або PTG20210A.

Належна оцінка геморагічних ризиків у пацієнтів, що отримують антикоагулянтну терапію з приводу ВТЕ, не проводилася. Виходячи з наявних даних, до факторів ризику відносять (1) похилий вік (зокрема > 75 років), (2) шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі (особливо, якщо вони не пов'язані зі зворотними або виліковними причинами), (3) інсульт в анамнезі, геморагічний чи ішемічний, (4) хронічну ниркову чи печінкову недостатність, (5) супутню терапію антиагрегантними засобами (слід уникати, за можливості), (6) інші серйозні гострі чи хронічні захворювання, (7) незадовільний антикоагуляційний контроль та (8) недостатній моніторинг антикоагулянтної терапії.

З урахуванням відношення між ризиком розвитку рецидивів ВТЕ та ризиком виникнення кровотеч пацієнти з неспровокованою формою ТЕЛА повинні отримувати лікування АВК впродовж щонайменше 3 місяців. Після закінчення цього періоду слід розглянути питання про про-

ведення безстрокової антикоагулянтної терапії у пацієнтів з першим неспровокованим проксимальним ТГВ або ТЕЛА та низьким ризиком розвитку кровотеч, за умови, що це відповідає бажанням пацієнта. Слід зазначити, що «безстрокова терапія» не є синонімом «довічної»; йдеться про те, що тривалість лікування не може бути визначена впродовж тримісячного періоду спостереження після гострого епізоду. У таких пацієнтів слід періодично оцінювати можливість припинення антикоагулянтної терапії, виходячи з даних відношення між ризиками виникнення рецидивів та геморагічними ризиками. Довічна терапія рекомендована більшості пацієнтів з повторним (другим) випадком неспровокованого ТГВ або неспровокованої ТЕЛА.

У двох останніх дослідженнях, що включали загалом 1224 пацієнти, подовжена терапія ацетилсаліциловою кислотою (після припинення застосування стандартних пероральних антикоагулянтів) асоціювалась зі зниженням ризику рецидивів після неспровокованого ТГВ та/або ТЕЛА на 30–35 %. Цей показник становить менше половини від показника зниження ризику при застосуванні антикоагулянтів; з іншого боку, частота розвитку кровотеч, асоційованих з використанням ацетилсаліцилової кислоти, була низькою (табл. 13).

6.1. Нові пероральні антикоагулянти для тривалого лікування

У ході розширених досліджень з лікування пацієнтів з ВТЕ оцінювали три НОАК: дабігатран, ривароксабан та апіксабан. В усіх дослідженнях пацієнти з ТЕЛА складали приблизно третину всієї популяції, а решту – дві третини – пацієнти з ТГВ без клінічно вираженої ТЕЛА. Щоб взяти участь у розширених дослідженнях, пацієнти повинні були пройти первинний та тривалий етапи антикоагуляції.

Дизайни та основні результати останніх досліджень з тривалого застосування антикоагулянтної терапії узагальнені в табл. 13. Дабігатран порівнювався з варфарином або плацебо в двох різних дослідженнях. У дослідженні RE-MEDY 2866 пацієнтів рандомізовані отримувати дабігатран у дозі 150 мг двічі на день або варфарин (МНВ 2–3). Дабігатран виявився не гіршим, ніж варфарин, щодо ефективності профілактики підтвердженої рецидивуючої симптомної ВТЕ або смерті, пов'язаної з ВТЕ

Таблиця 13
Клінічні дослідження з вивчення тривалого лікування венозної тромбоемболії

Дослідження	Активний ^а	Контроль	Дизайн	Очікуване зниження	Тривалість лікування	Кількість залучених пацієнтів	Частота ВТЕ в контрольній групі	Зниження ризику рецидивів ВТЕ	Масивні або клінічно значущі невеликі кровотечі в групі з активним препаратом
RE-SONATE (2013)	Дабігатран 150 мг 2 р/д ^б	Плацебо	3 перевірки наявності переваг	70 %	6 міс	1343	5,6 %	92 %	5,3 %
RE-MEDY (2013)	Дабігатран 150 мг 2 р/д ^б	Варфарин (MNV 2–3)	3 перевірки не меншої ефективності	Абсолютне збільшення, < 2,8	18–36 міс	2856	1,3 %	Різниця ризиків, 0,38 % порівняно з АВК	5,6 % (і 10,2 % в групі, що отримувала варфарин)
EINSTEIN Ext (2010)	Ривароксабан 20 мг щоденно	Плацебо	3 перевірки наявності переваг	70 %	6–12 міс	1196	7,1 %	82 %	6,0 %
AMPLIFY Ext (2013)	Апіксабан 5,0 мг 2 р/д	Плацебо	3 перевірки наявності переваг	41 %	12 міс	2486	8,8 %	80 %	4,2 %
	Апіксабан 2,5 мг 2 р/д ^в							81 %	
WARFASA (2012)	АСК	Плацебо	3 перевірки наявності переваг	40 %	≥ 24 міс	402	11,2 % ^г	40 %	1,0 % ^г
ASPIRE (2012)	АСК	Плацебо	3 перевірки наявності переваг	30 %	4 роки (наразі 27 міс)	882	6,5 % ^г	26 %	1,7 % ^г

АСК – ацетилсаліцилова кислота.

^а «Активний» означає пероральний прямий інгібітор тромбіну чи фактора Ха (або АСК), що досліджується.

^б Деяких досліджених пацієнти в контрольній групі також отримували антикоагулянтну терапію (АВК).

^в Затверджені дози дабігатрану становлять 150 мг двічі на добу і 110 мг двічі на добу.

^г Затверджена доза апіксабану для тривалого лікування.

^д Частота виражена в пацієнто-роках.

Рекомендації щодо тривалості антикоагулянтної терапії після тромбоемболії легеневої артерії

Рекомендації	Клас	Рівень
У пацієнтів з ТЕЛА внаслідок дії транзиторних (зворотних) факторів ризику рекомендують проводити пероральну антикоагуляцію протягом 3 місяців	I	B
У пацієнтів з неспровокованою ТЕЛА рекомендують проводити пероральну антикоагуляцію протягом принаймні 3 місяців	I	A
У пацієнтів з першим епізодом неспровокованої ТЕЛА та низьким геморагічним ризиком слід розглянути подовжене застосування пероральних антикоагулянтів	IIa	B
Безстрокова антикоагулянтна терапія рекомендується для пацієнтів з повторним епізодом неспровокованої ТЕЛА	I	B
Ривароксабан (20 мг 1 раз на день), дабігатран (150 мг двічі на добу або 110 мг двічі на добу у пацієнтів ≥ 80 років або осіб, що отримують супутню терапію верапамілом) або апіксабан (2,5 мг двічі на добу) слід розглянути як альтернативу АВК (крім пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок), якщо необхідно провести розширену антикоагулянтну терапію ^a	IIa	B ^b
У хворих, що отримують розширену антикоагуляцію, слід регулярно проводити оцінку відношення користь-ризиків щодо продовження такого лікування	I	C
У пацієнтів, що відмовляються приймати пероральні антикоагулянти або які не переносять їх у будь-якій формі, можна розглянути застосування АСК для тривалої профілактики повторної ВТЕ	IIb	B
У хворих на рак та ТЕЛА слід розглянути можливість застосування підшкірно НМГ (з коригуванням на масу тіла) протягом перших 3–6 місяців	IIa	B
У пацієнтів з ТЕЛА та раком слід розглянути питання про застосування антикоагулянтної терапії безстроково (тривалістю понад 3–6 міс) або до вилікування раку	IIa	C

^a Дані щодо тривалого застосування НОАК для профілактики повторної ТЕЛА на цей час відсутні.

^b «B» стосується доказовості для кожного препарату окремо.

(HR 1,44; 95 % ДІ 0,78–2,64; P=0,01 щодо меншої ефективності). Частота розвитку масивних кровотеч становила 0,9 % на тлі дабігатрану і 1,8 % на тлі варфарину (HR 0,52; 95 % ДІ 0,27–1,02). В дослідженні RE-SONATE 1353 пацієнти були методом рандомізації розподілені на отримання дабігатрану або плацебо протягом додаткового 6-місячного періоду антикоагуляції. Застосування дабігатрану асоціювалося зі зниженням ризику симптомної рецидивуючої ВТЕ або смерті з нез'ясованих причин на 92 % (HR 0,08; 95 % ДІ 0,02–0,25). Масивні кровотечі в пацієнтів, що отримували дабігатран, зустрічались з частотою 0,3 % і були відсутні в плацебо-групі; масивні або клінічно значущі невеликі кровотечі виникали у 5,3 і 1,8 % пацієнтів відповідно (HR 2,92; 95 % ДІ 1,52–5,60).

У рандомізованому подвійному сліпому розширеному дослідженні EINSTEIN оцінювали ефективність та безпечність застосування ривароксабану для тривалої терапії ВТЕ. Додаткові 6- або 12-місячні курси терапії ривароксабаном (20 мг один раз на день) порів-

нювались із плацебо у пацієнтів, що пройшли 6–12 місяців антикоагулянтної терапії з приводу першого епізоду ВТЕ. За ефективністю ривароксабан переважав плацебо щодо попередження рецидивів ВТЕ (1,3 % в групі ривароксабану і 7,1 % в групі плацебо; HR 0,18; 95 % ДІ 0,09–0,39). Нефатальні масивні кровотечі трапились у 0,7 % пацієнтів, що отримували ривароксабан, і не зустрічались у плацебо-групі. Частота масивних або клінічно значущих невеликих кровотеч у групі хворих, які лікувалися ривароксабаном, становила 6,0 %, в плацебо-групі – 1,2 % (HR 5,19; 95 % ДІ 2,3–11,7).

У розширеному подвійному сліпому дослідженні AMPLIFY пацієнти з ВТЕ були рандомізовані отримувати дві різні дози апіксабану (2,5 мг чи 5 мг двічі на добу) або плацебо. До участі в дослідженні залучались пацієнти, в яких спостерігалась клінічна рівновага між можливим продовженням та припиненням антикоагулянтної терапії. Тривалість лікування в дослідженні становила 12 місяців. Симптомна рецидивуюча ВТЕ або смерть з будь-яких причин відзначе-

ні в 11,6 % пацієнтів, що отримували плацебо, у 3,8 % хворих, що лікувались апіксабаном у дозі 2,5 мг (HR 0,33 порівняно з плацебо; 95 % ДІ 0,22–0,48), та у 4,2 % пацієнтів, що отримували апіксабан у дозі 5 мг (HR 0,36 порівняно з плацебо; 95 % ДІ 0,25–0,53). Частота масивних кровотеч становила 0,5 % в плацебо-групі, 0,2 % в групі, що лікувалася апіксабаном у дозі 2,5 мг, і 0,1 % в групі, де застосовувався апіксабан у дозі 5 мг; масивні або клінічно значущі невеликі кровотечі спостерігались відповідно у 2,7 %, 3,2 % (HR 1,20 порівняно з плацебо; 95 % ДІ 0,69–2,10) та 4,3 % (HR 1,62 порівняно з плацебо; 95 % ДІ 0,96–2,73) пацієнтів.

Таким чином, результати досліджень з використанням НОАК для тривалого лікування ВТЕ відповідають результатам, отриманим у дослідженнях, що вивчали застосування цих препаратів під час терапії в гострій фазі зі стандартною тривалістю антикоагуляції після ТЕЛА або ВТЕ (обговорювалося у попередньому розділі). Отримані дані підтверджують ефективність НОАК (щодо попередження симптомних або фатальних рецидивів ВТЕ) та їх безпечність (зокрема щодо ризику виникнення масивних кровотеч), яка, можливо, є навіть вищою, ніж у стандартних режимів АВК.

7. СПЕЦИФІЧНІ ПРОБЛЕМИ

7.1. Вагітність

ТЕЛА – основна причина материнської смертності під час вагітності в розвинених країнах. Ризик розвитку ТЕЛА є вищим у післяпологовий період, особливо після кесаревого розтину. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з ВТЕ під час вагітності включені до Настанов ESC 2011 року стосовно лікування серцево-судинних захворювань під час вагітності. Положення цього пункту відповідають зазначеному в згаданих настановах.

За клінічними проявами ТЕЛА у вагітних нічим не відрізняється від інших груп пацієнтів, однак, оскільки вагітні жінки часто скаржаться на задишку, цей симптом слід інтерпретувати з обережністю. Забір артеріальної крові слід проводити у вертикальному положенні, оскільки в третьому семестрі вагітності показник парціального тиску кисню в артеріальній крові може

знижуватися в разі його вимірювання в положенні лежачи. Даних про валідність правил клінічного прогнозування ТЕЛА під час вагітності немає.

7.1.1. Діагностика тромбоемболії легеневої артерії під час вагітності

При проведенні діагностики під час вагітності з приводу підозрюваної ТЕЛА питання про вплив на плід іонізуючої радіації викликає занепокоєння, однак ця проблема відступає перед можливістю не помітити потенційно небезпечне для життя захворювання. Це, зокрема, стосується вагітних жінок з підозрою на ТЕЛА високого ступеня ризику. Крім цього, помилково встановлений діагноз ТЕЛА не менш небезпечний для вагітної жінки, оскільки наражає матір і плід на необґрунтовані ризики, пов'язані з лікуванням антикоагулянтами, і впливає на строки пологів, подальшу контрацепцію та профілактику тромбозу під час подальших вагітностей. У зв'язку з цим необхідно забезпечити точність діагностики.

Ефективність тесту на D-димери під час вагітності є спірним питанням. Нормальний показник D-димеру має таку значущість для виключення діагнозу ТЕЛА у вагітних жінок, як і в інших пацієнтів з підозрою та ТЕЛА, проте є рідкісним явищем, оскільки концентрація D-димеру в плазмі крові під час вагітності підвищується з фізіологічних причин. Для виключення ТЕЛА під час вагітності продовжують застосовуватися стандартні граничні показники D-димеру. Якщо результати тесту на D-димери не відповідають нормі, можливе проведення додаткової діагностики, зокрема КУСГ нижньої кінцівки, оскільки ТГВ проксимальних відділів є обов'язковим показанням для здійснення антикоагулянтної терапії та усуває необхідність рентгенологічного дослідження грудної клітки. Якщо результати ультрасонографії є негативними, необхідно провести додаткові діагностичні дослідження.

Дози опромінення плоду під час проведення різних діагностичних процедур наведені в *табл. 14*. Межовий показник, перевищення якого пов'язується з небезпекою завдання шкоди плоду, становить 50 мЗв (50 000 мкГр). Дози опромінення під час проведення всіх рентгенологічних процедур значно нижчі за ці показники; тим не менш, за можливості, слід відда-

Таблиця 14

Розрахункові дози опромінення під час проведення процедур діагностики тромбоемболії легеневої артерії (за матеріалами *Wajc та співавт. (2009)* та *Chunilal та співавт. (2009)*)

Дослідження	Розрахункова доза опромінення плоду, мЗв	Розрахункова доза опромінення тканини молочної залози вагітної жінки
Рентгенографія грудної клітки	< 0,01	0,01
Перфузійна сцинтиграфія легень з альбуміном, міченим технецієм-99m Низька доза: 40 МБк Висока доза: 200 МБк	0,11–0,20 0,20–0,60	0,28–0,50 1,20
Вентиляційна сцинтиграфія легень	0,10–0,30	< 0,01
КТ-ангіографія	0,24–0,66	10–70

мЗв – мілізіверт.

вати перевагу сцинтиграфії легень порівняно з КТ, оскільки вона дозволяє уникнути високих доз опромінення жіночих грудей, яким супроводжується КТ-ангіографія, та, відповідно, невеликого, проте все ж суттєвого підвищення довічного ризику розвитку раку грудей. Як правило, немає необхідності проводити вентиляційну фазу дослідження, якщо показники рентгенографії грудної клітки перебувають у межах норми, що усуває необхідність додаткового опромінення. Діагностична ефективність сцинтиграфії становить приблизно 80 %, при цьому у 70 % пацієнтів результати дослідження показали нормальну перфузію, а у 5–10 % пацієнтів було виявлено високу ймовірність захворюван-

ня. Нормальні результати перфузійної сцинтиграфії та негативні результати КТ є однаковою мірою надійними підставами для виключення наявності ТЕЛА від час вагітності, що підтверджується серією ретроспективних досліджень.

Традиційна ангіографія легень супроводжується значно більшими дозами опромінення плоду (2,2–3,7 мЗв), тому її слід уникати під час вагітності.

7.1.2. Лікування тромбоемболії легеневої артерії під час вагітності

Основним методом лікування ТЕЛА під час вагітності є антикоагуляція із застосуванням

Рекомендації у випадку тромбоемболії легеневої артерії у вагітних

Рекомендації	Клас	Рівень
Підозри на ТЕЛА в період вагітності є підставою для проведення стандартної діагностики з використанням затверджених методів	I	C
Рекомендується проведення тесту на D-димери для уникнення зайвого опромінення, оскільки негативний результат має таку саму клінічну значущість, як і в невагітних	IIb	C
Рекомендують проведення компресійної ультрасонографії вен для уникнення зайвого опромінення, оскільки наявність проксимального ТГВ підтверджує діагноз ТЕЛА	IIb	C
Рекомендують проведення перфузійної сцинтиграфії для виключення підозри на ТЕЛА у вагітних жінок, у яких за результатами рентгенографії не було виявлено відхилень від норми	IIb	C
Рекомендують проведення КТ-ангіографії у разі виявлення відхилення від норми за результатами рентгенографії або за неможливості здійснення сцинтиграфії легень	IIa	C
Для лікування під час вагітності за відсутності шоку чи гіпотензії рекомендують НМГ, доза якого визначається на підставі маси тіла пацієнтів	I	B

гепарину, оскільки гепарин не проникає через плаценту і не виявляється в материнському молочці в значних кількостях. Зростаючий досвід застосування цього методу свідчить, що НМГ безпечні під час вагітності. Доза НМГ для лікування визначається на основі маси тіла. У жінок з критичними показниками маси тіла або нирковою недостатністю можливе коригування доз згідно з даними моніторингу анти-Ха активності, проте проведення постійного моніторингу, як правило, недоцільне. НФГ не протипоказаний під час вагітності, проте вимагає контролю АЧТЧ і може бути причиною розвитку остеопорозу у разі застосування протягом тривалого часу. З огляду на відсутність даних, призначення фондапаринуксу під час вагітності не рекомендується. АВК проникають через плаценту та згідно з підтвердженими даними можуть викликати ембріопатію в першому триместрі вагітності. Застосування АВК в третьому триместрі може викликати геморагії у плоду і новонароджених та відшарування плаценти. Призначення варфарину під час вагітності може спричиняти аномалії центральної нервової системи. Застосування НОАК у вагітних протипоказане.

Процес ведення пологів та самі пологи вимагають особливої уваги. Епідуральна анестезія протипоказана як мінімум протягом 12 годин після останнього застосування НМГ. Лікування можна відновити через 12–24 годин після видалення епідурального катетера. Рекомендується забезпечити тісну співпрацю між акушером, анестезіологом та особистим лікарем.

Після пологів введення гепарину можна замінити на прийом АВК. Антикоагулянтна терапія має здійснюватися принаймні протягом 6 тижнів після пологів, при цьому мінімальний загальний термін лікування повинен становити 3 місяці. АВК можуть призначатися в період годування груддю.

Опубліковані дані для 28 вагітних жінок, яким вводилися тромболітичні речовини – в основному rtPA з дозуванням 100 мг протягом 2 годин – свідчать, що ризики розвитку ускладнень у вагітних аналогічні ризикам у невагітних жінок. За винятком критичних випадків, тромболітична терапія в перипологовий період не проводиться.

7.2. Тромбоемболія легеневої артерії і рак

Сукупний ризик розвитку ВТЕ в онкологічних хворих у 4 рази вищий, ніж у загальній популя-

ції. Незважаючи на те, що найбільша абсолютна кількість епізодів ВТЕ відзначено у пацієнтів зі злоякісними пухлинами легень, товстої кишки та простати, найвищий відносний ризик розвитку ВТЕ спостерігається при множинній мієломі, раку мозку та підшлункової залози (збільшення відповідно у 46, 20 і 16 разів порівняно з контрольною групою). Рак шлунку, сечового міхура, матки, нирок та легень у стадії метастазування також пов'язуються з високою частотою розвитку ВТЕ.

Скоригований коефіцієнт ризику розвитку ВТЕ у пацієнтів, що отримують хіміотерапію, у 6 разів вищий, ніж у популяції здорових суб'єктів. Незважаючи на це, не рекомендують проводити в рутинній практиці профілактичну антикоагуляцію протягом періоду амбулаторної протиракової хіміотерапії, крім випадків застосування режимів на базі талідоміду або леналідоміду для лікування множинної мієломи. НМГ або АВК не ефективні для попередження тромбозу в онкологічних хворих, що розвивається внаслідок використання постійних центральних венозних катетерів.

Ризик ВТЕ протягом перших 6 тижнів після операції з приводу раку в понад 90 разів вищий, ніж у здорових осіб з контрольною групи, і поступається тільки ризику ВТЕ після операцій щодо заміни кульшового або колінного суглобів. Слід зазначити, що ризик ВТЕ після хірургічних втручань з приводу раку залишається підвищеним (майже в 30 разів) у період з 4-го до 12-го місяця після операції. З огляду на це, потрібно постійно спостерігати за станом пацієнта, оскільки рекомендовані профілактичні антикоагуляційні заходи охоплюють тільки перші 30 днів після оперативного втручання.

7.2.1. Діагностика тромбоемболії легеневої артерії у хворих на рак

Наявність злоякісних утворень враховується при оцінці клінічної вірогідності ТЕЛА (див. п. 3). Негативні результати тесту на D-димери мають таку саму прогностичну значущість, як і в пацієнтів без онкологічних захворювань. З іншого боку, у багатьох онкохворих спостерігається неспецифічне підвищення рівня D-димеру. В одному дослідженні підвищення межового значення D-димеру до 700 мкг/л або застосування диференційованих за віком межових значень дозволило збільшити частку онкологічних пацієнтів, у

яких можна було виключити наявність ТЕЛА, з 8,4 до 13 % і 12 % відповідно. Надійність цієї методики вимагає подальшої перевірки.

Широке застосування КТ-сканерів привело до збільшення кількості випадково виявленої безсимптомної ТЕЛА в онкологічних хворих. Значущість таких результатів, зокрема якщо ТЕЛА обмежується сегментарним або субсегментарним рівнем, не встановлено, однак з огляду на високий ризик несприятливих наслідків, відзначених у неконтрольованих дослідженнях, терапевтичні стратегії, рекомендовані для використання при симптомній ТЕЛА, також можна розглядати як варіант лікування в разі випадково виявленої ТЕЛА в онкологічних хворих.

7.2.2. Прогноз тромбоемболії легеневої артерії у хворих на рак

Наявність онкологічного захворювання є фактором ризику несприятливого результату в разі гострої ТЕЛА. В ході багатовимірного аналізу даних 570 пацієнтів з ТЕЛА встановлено, що на тлі злякисного новоутворення втричі зростають ризик смерті протягом 30-денного періоду, шоку та рецидиву ТЕЛА. За даними реєстру RIETE у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та без таких смертність з будь-яких причин протягом 3 місяців становить відповідно 26,4 і 4,6 % ($P < 0,001$). У понад 35 000 пацієнтів з ВТЕ рак виявився найпотужнішим самостійним фактором ризику смертності як з будь-яких причин, так і пов'язаної з ТЕЛА. Найгірший результат зумовлений підвищенням ризику кровотеч під час проведення антикоагулянтної терапії та високою частотою рецидивів ВТЕ.

Ризик рецидивів ТЕЛА в онкологічних хворих оцінювали в останньому когортному дослідженні за участю 543 пацієнтів, а достовірність оцінки перевіряли в незалежному дослідженні за участю 819 пацієнтів. Запропонована шкала прогнозування ризику рецидивів включала наявність раку молочної залози (мінус 1 бал), стадія I або II за класифікацією TNM (мінус 1 бал), жіноча стать, наявність раку легень та ВТЕ в анамнезі (плюс 1 бал за кожним критерієм). Пацієнти, що набрали ≤ 0 балів, мали низький ($\leq 4,5$ %) ризик рецидивів ВТЕ, хворі, що набрали > 1 балу, – високий. Ця шкала може бути корисною при прийнятті рішень у кожному

окремому питанні щодо тривалості антикоагулянтної терапії.

7.2.3. Лікування тромбоемболії легеневої артерії у хворих на рак

При підборі методу антикоагуляції у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та гострою ТЕЛА слід розглянути питання про застосування НМГ (крім випадків ТЕЛА високої вірогідності) як терапії першої лінії в гострій фазі з продовженням лікування протягом 3–6 місяців. Однак ця стратегія розроблена переважно за результатами одного дослідження, в якому спостерігалось зниження на 50 % частоти рецидивів ВТЕ без підвищення геморагічних ризиків, на відміну від більш раннього переведення з гепарину на АВК. Дані щодо лікування ТЕЛА, пов'язаної з онкологічними захворюваннями, за допомогою фондапаринуксу та НОАК обмежене.

Систематична антикоагуляція може включати продовження застосування НМГ, перехід на АВК або відміну антикоагулянтів. Рішення повинне прийматися в кожному окремому випадку з урахуванням успішності протиракової терапії, розрахованого ризику рецидивів ВТЕ, геморагічного ризику та вибору пацієнта. Доцільно проводити періодичну переоцінку відношення «користь–ризик» систематичної антикоагулянтної терапії.

Лікування рецидивів ВТЕ в онкохворих, що отримують АВК або НМГ, можна проводити шляхом переходу на вищу дозовану дозу НМГ або за допомогою установки кава-фільтрів. Питання про встановлення венозних фільтрів слід розглядати при неможливості проведення антикоагуляції через кровотечі, однак ризик тромбозу фільтра при відсутній антикоагуляції у хворих на рак може бути особливо високим. В нещодавно проведеному проспективному рандомізованому дослідженні за участі онкологічних хворих з ТГВ або ТЕЛА клінічних переваг від встановлення кава-фільтра додатково до антикоагулянтної терапії фондапаринуксом не виявлено.

7.2.4. Безсимптомний рак, що проявляється як неспровокована тромбоемболія легеневої артерії

У майже 10 % пацієнтів з неспровокованою ТЕЛА впродовж наступних 5–10 років виявляється рак, при цьому більшість випадків прояв-

Рекомендації у випадку тромбоемболії легеневої артерії на тлі раку

Рекомендації	Клас	Рівень
Виявлена випадково ТЕЛА у хворих на рак повинна лікуватись так само, як і симптомна ТЕЛА	IIa	C
Негативні результати тесту на D-димери мають таке саме негативне діагностичне значення, як і в пацієнтів без онкологічних захворювань	IIa	B
У пацієнтів з ТЕЛА та онкологічними захворюваннями слід розглянути можливість застосування підшкірно НМГ в дозі з урахуванням маси тіла протягом перших 3–6 місяців	IIa	B
У пацієнтів з ТЕЛА та онкологічними захворюваннями слід розглянути можливість застосування розширеної антикоагуляції (тривалістю понад 3–6 місяців) протягом невизначеного часу або до вилікування раку	IIa	C

ляються протягом перших 1–2 років після діагностики ТЕЛА. Нещодавно Sorensen та співавтори встановили, що частота розвитку онкологічних захворювань після неспровокованої ВТЕ та після ВТЕ, спровокованої хірургічним втручанням, є однаково високою й перевищує показники частоти після посттравматичної ВТЕ. Свідчення, які підтверджували б доцільність проведення скринінгу на наявність прихованого раку після неспровокованої ВТЕ, є непереконливими. Автор Di Nisio з колегами рекомендують у таких пацієнтів застосовувати, як найбільш ефективний та найменш шкідливий метод скринінгу, КТ органів тазу та черевної порожнини в комбінації з мамографією й цитологічним дослідженням мокроти. Однак при порівнянні результатів цієї розширеної стратегії скринінгу з даними базових клінічних оцінок не було виявлено жодних переваг щодо показника 5-річного виживання. Тому процедура виявлення прихованого раку після епізоду ВТЕ може обмежуватись ретельним вивченням анамнезу, проведенням фізичного огляду, виконанням базових лабораторних тестів та рентгенографії грудної клітки.

7.3. Нетромботична легенева емболія

Нетромботичну емболізацію можуть спричинити різні типи клітин, у тому числі жирові, кровотворні, амніотичні, трофобластні та пухлинні клітини. Крім цього, бактерії, гриби, паразити, сторонні тіла та газ можуть викликати емболію. Симптоми дуже подібні до тих, що спостерігаються при гострій ВТЕ і включають задишку, та-

хікардію, біль у грудях, кашель, а іноді кровохаркання, ціаноз та синкопальний стан.

Постановка діагнозу нетромботичної емболії може виявитись досить складним завданням. Якщо причиною емболії є малі за розміром частки, мікроемболи не візуалізуються на КТ. Було представлено огляд типових результатів візуалізаційних обстежень при різних типах нетромботичної емболії. З огляду на те, що це захворювання зустрічається рідко, клінічний досвід є обмеженим і переважно виходить з даних досліджень невеликих серій випадків.

7.3.1. Септична емболія

Септична емболія легеневого кровотоку є досить рідкісним клінічним явищем, виникнення якого переважно зумовлене правостороннім ендокардитом. До факторів ризику належать зловживання внутрішньовенними ін'єкціями та застосування постійних інфікованих катетерів або електродів кардіостимулятора. Серед інших причин також септичний тромбофлебіт, викликаний вогнищами в мигдаликах, передній ділянці шиї, ділянці щелеп та тазу. Діагностика базується на визначенні джерела септичної емболії, позитивних результатах посіву крові та рентгенографії грудної клітки або КТ з урахуванням клінічної ситуації. Незважаючи на те, що золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*) є найпоширенішим бактеріальним патогеном, збільшення кількості пацієнтів з ослабленим імунітетом, а також хворих з постійними катетерами та судинними протезами викликало зростання частоти випадків септичної емболії,

викликаних анаеробними грампозитивними та грамнегативними бактеріями, бактерієподібними мікроорганізмами та грибками. Має бути проведене специфічне лікування, спрямоване на знищення бактеріального чи грибкового патогену.

7.3.2. Емболія легеневої артерії сторонніми тілами

Поширення застосування в сучасній медицині інтервенційних технологій викликало різке зростання частоти емболії легеневої артерії сторонніми тілами. До таких сторонніх тіл належать силікон, уламки катетерів, провідників, кава-фільтрів, спіралей для емболізації та компоненти ендovasкулярних стентів. За можливості, проводять видалення внутрішньосудинних сторонніх тіл, оскільки вони можуть викликати подальший тромбоз і сепсис.

7.3.3. Жирова емболія

Жирова емболія зустрічається майже у всіх пацієнтів з переломами кісток тазу або трубчастих кісток, а також у хворих, що проходять процедуру внутрішньокісткового остеосинтезу або яким встановлюють протез колінного та стегнового суглобів, проте може розвиватись також при інфузії ліпідів та пропופолу, проведенні внутрішньокісткових інфузій, заборі кісткового мозку для аналізу та при серповидно-клітинній анемії, жировій дистрофії печінки, панкреатиті й після ліпосакції. Респіраторні симптоми зумовлені не тільки судинною обструкцією, а й вивільненням речовин, що стимулюють каскад запалення; це може пояснити розвиток у деяких пацієнтів з жировою емболією синдрому гострої дихальної недостатності.

Класична тріада жирової емболії характеризується зміною психічного стану, розладами дихання та петехіальним сипом, що зазвичай виникають через 12–36 годин після травми. Жирові частки можуть виявлятися в крові, сечі, мокротинні, бронхо-альвеолярних виділеннях та спинномозковій рідині. В більшості випадків захворювання вирізняється механізмом самообмеження. Лікування підтримувальне.

7.3.4. Повітряна емболія

Незважаючи на те, що повітряна емболія може виникати як у венозному, так і в артеріальному руслі, частіше зустрічаються венозні емболи. Венозна повітряна емболія часто є ятрогенним ускладненням, що розвивається внаслідок маніпуляцій з катетером центральних вен або катетерами для гемодіалізу. Летальний об'єм внутрішньосудинного газу після ін'єкції становить у дорослих від 100 до 500 мл. До основних наслідків венозної повітряної емболії належать обструкція вихідного відділу ПШ або легеневих артеріол сумішшю пухирців повітря та фібрину. Хоча діагноз може бути поставлений за даними рентгенографії або ЕхоКГ, найбільш чутливим діагностичним дослідженням вважається КТ-сканування, що дозволяє отримати специфічне зображення ущільнень округлої чи симетричної форми з вентральною локалізацією у пацієнта в положенні лежачи на спині. Лікування включає гемодинамічну підтримку, попередження подальшого надходження газу та зменшення його обсягів. З метою профілактики обструкції вихідного відділу ПШ скупченням повітря пацієнт повинен перебувати в положенні лежачи на лівому боці. При великих об'ємах повітря в центральних судинах буває виправданним проведення аспірації за допомогою катетера центральних вен. Застосування майже 100 % кисню може знизити розмір пухирців шляхом встановлення градієнта дифузії, що сприяє виведенню газу.

7.3.5. Емболія амніотичною рідиною

Емболія амніотичною рідиною – рідкісне, проте катастрофічне ускладнення, що виникає винятково під час вагітності. Приблизно часто, визначена в ході ідентифікації підтверджених випадків, становить 1,9–2,5 випадку на 100 000 вагітностей. Найбільш ймовірно, що механізм цього явища полягає в потрапленні амніотичної рідини в маткові вени під час нормального перебігу вагітності або при порушенні цілісності плаценти внаслідок операцій чи травм. Як результат, відбувається обструкція легеневих судин групами клітин або меконієм та розвивається запальна реакція внаслідок вивільнення активних ме-

таболітів. У більшості пацієнтів спостерігаються судоми. У деяких хворих з подальшим розвитком захворювання діагностується набряк легень та синдром гострої дихальної недостатності. Рівень смертності досить високий і сягає 21 %, про що також свідчать дані останніх когортних досліджень. Лікування підтримувальне.

7.3.6. Пухлинна емболія

Емболія легневих судин пухлинними клітинами зустрічається в 26 % аутопсій пацієнтів

із солідними пухлинами, проте за життя ідентифікується досить рідко. Карцинома передміхурової залози, органів травної системи, печінки та молочних залоз є найпоширенішим джерелом розвитку цього процесу. Рентгенологічна картина пухлинної мікроемболії може імітувати численні легеневі хвороби, в тому числі пневмонію, туберкульоз та інтерстиціальне захворювання легень, тоді як макроемболія не відрізняється від ВТЕ. Лікування має бути спрямоване на боротьбу з основним злоякісним новоутворенням.

Перелік умовних скорочень

ABK	– антагоніст(и) вітаміну К	CPG	– Комітет з розробки практичних рекомендацій
AT	– артеріальний тиск крові	ELISA	– ферментний імуносорбентний аналіз
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час	ESC	– Європейське товариство кардіологів
BTE	– венозна тромбоемболія	H-FAAT	– білки серцевого типу, що зв'язують жирні кислоти
ГІТ	– гепарин-індукована тромбоцитопенія	HR	– відношення ризиків
ГКС	– гострий коронарний синдром	ICOPER	– Міжнародний об'єднаний реєстр тромбоемболії легеневої артерії
ДІ	– довірчий інтервал	ICRP	– Міжнародна комісія з радіологічного захисту
Ехо-КГ	– ехокардіографія	NT-proBNP	– N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду
КТ	– комп'ютерна томографія	OR	– відношення шансів
КУСГ	– компресійна ультрасонографія	PEITHO	– дослідження ефективності застосування тромболізу при тромбоемболії легеневої артерії
ЛШ	– лівий шлуночок	PESI	– індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії
МДКТ	– мультидетекторна комп'ютерна томографія	PIOPED	– проспективне вивчення методів діагностики тромбоемболії легеневої артерії
МНВ	– міжнародне нормалізоване відношення	RIETE	– реєстр Registro Informatizado de la Enfermedad Thromboembolica venosa
МРА	– магнітно-резонансна ангіографія	RR	– відносний ризик
НМГ	– низькомолекулярний гепарин	rtPA	– рекомбінантний активатор тканинного плазміногену
НОАК	– нові пероральні антикоагулянти, що не залежать від вітаміну К	sPESI	– спрощений індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії
НФГ	– нефракціонований гепарин	TAPSE	– систолічне зміщення трикуспідального кільця
ПШ	– правий шлуночок	Tc	– технецій
СВ	– серцевий викид		
ТГВ	– тромбоз глибоких вен		
ТЕЛА	– тромбоемболія легеневої артерії		
ХОЗЛ	– хронічне обструктивне захворювання легень		
ХТЕЛГ	– хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія		
ЧСС	– частота скорочень серця		
AMPLIFY	– застосування апіксабану як терапії першої лінії для первинного лікування тромбоемболії легеневої артерії та тромбозу глибоких вен		
BNP	– натрійуретичний пептид головного мозку		