

## Рекомендации Европейского кардиологического общества 2019 года по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии (продолжение)

Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова

## Recommendations of the European society of cardiology 2019 for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism

Е.А. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, N.V. Zhukova

Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» г. Симферополь

**Ключевые слова:** Европейские рекомендации, острая тромбоэмболия (ТЭ), легочная гипертензия, стратификация риска, диагностика, лечение, профилактика рецидива, посттромбоэмболический синдром.

### Резюме

#### Рекомендации Европейского кардиологического общества 2019 года по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии (продолжение)

Е.А. Костюкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Ицкова, Э.Ю. Турна, Ю.А. Лутай, Н.В. Жукова

Новые рекомендации, представленные на ежегодном конгрессе Европейского кардиологического общества в 2019 году, расширили представления о ведении больных с предполагаемой и верифицированной острой тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА). В рекомендациях широко

**Костюкова Елена Андреевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Coipulmto@yandex.ru](mailto:Coipulmto@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Крючкова Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Coipulmto@yandex.ru](mailto:Coipulmto@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Ицкова Елена Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Coipulmto@yandex.ru](mailto:Coipulmto@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Турна Эльвира Юсуфовна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Coipulmto@yandex.ru](mailto:Coipulmto@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Лутай Юлия Александровна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Coipulmto@yandex.ru](mailto:Coipulmto@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

**Жукова Наталья Валерьевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Медицинской академии имени С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: [Coipulmto@yandex.ru](mailto:Coipulmto@yandex.ru), 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

освещаются вопросы стратификации риска (указаны ценность фиксированных и скорректированных по возрасту значений уровня D-димеров и роль ранней диагностики дисфункции правого желудочка (ПЖ) в стратификации риска), стратегия лечения в острой фазе заболевания с учетом прогностических критериев и гемодинамической стабильности пациента (выбор наиболее оптимальной тактики лечения с учетом клинических шкал риска, сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ). Обсуждаются варианты длительности и режимов антикоагулянтной терапии для предупреждения рецидива заболевания (перспективы применения прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) в качестве альтернативы антивитаминов-К препаратам), ведение пациентов с острой тромбоэмболией легочной артерии на фоне онкологических заболеваний (в качестве альтернативы низкомолекулярным гепаринам (НМГ) у пациентов с активным раком может быть использованы ривароксан или эдоксaban), во время беременности (при выявлении ТЭЛА высокого риска у беременных должно быть рассмотрено проведение тромболитической или эмболэктомии, прямые пероральные антикоагулянты противопоказаны во время беременности и лактации), а также подходы к ранней диагностике и ведению больных с посттромбоэмболическим синдромом (через 3-6 мес. после эпизода ТЭЛА необходимо оценить состояние пациентов: наличие легочной гипертензии, симптомы, функциональный статус, при необходимости – уровень NT-proBNP).

Ключевые слова: Европейские рекомендации, острая тромбоэмболия (ТЭ), легочная гипертензия, стратификация риска, диагностика, лечение, профилактика рецидива, посттромбоэмболический синдром.

### Abstract

## Recommendations of the european society of cardiology 2019 for the diagnosis and treatment of acute pulmonary embolism

*E.A. Kostyukova, O.N. Kryuchkova, E.A. Itskova, E.U. Turna, U.A. Lutay, N.V. Zhukova*

New recommendations presented at the annual Congress of the European society of cardiology in 2019 have expanded the understanding of the management of patients with suspected and verified acute pulmonary embolism. The recommendations cover the issues of risk stratification (the value of fixed and age-adjusted values of D-dimer levels and the role of early diagnosis of right ventricular dysfunction in risk stratification), the treatment strategy in the acute phase of the disease, taking into account prognostic criteria and hemodynamic stability of the patient (the choice of the most optimal treatment strategy taking into account clinical risk scales, concomitant pathology and the presence of right ventricular dysfunction). Options for the duration and modes of anticoagulant therapy to prevent relapse are discussed (prospects for the use of direct oral anticoagulants as an alternative to anti-vitamin-K drugs), management of patients with acute pulmonary embolism against the background of cancer (as an alternative to low-molecular-weight heparins in patients with active cancer, rivaroxban or edoxaban can be used) and during pregnancy (if high-risk PE is detected in pregnant women, thrombolysis or embolectomy should be considered, direct oral anticoagulants are contraindicated during pregnancy and lactation), as well as approaches to early diagnosis and management of patients with post-thromboembolic syndrome (3-6 months after a PE episode, it is necessary to assess the condition of patients: the presence of pulmonary hypertension, symptoms, functional status, and, if necessary, the level of NT-proBNP).

Key words: guidelines of the European Society of Cardiology, acute pulmonary thromboembolism, risk stratification, diagnostics, treatment, prevention of the recurrent thromboembolism, postthrombotic syndrome

В конце августа этого года были опубликованы и одновременно доложены на Европейском конгрессе кардиологов обновленные рекомендации по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). С момента выпуска предыдущей версии рекомендаций прошло 5 лет – за это время завершились несколько крупных исследований, посвященных терапии ТЭЛА, результаты которых нашли отражение в обсуждающемся документе. Диагностический алгоритм ТЭЛА для пациентов со стабильной гемодинамикой, основывающийся на вероятностной оценке при помощи шкал, не претерпел существенных изменений. Так, в случае низкой или промежуточной вероятности ТЭЛА следует оценить уровень D-димера. Далее, те-

перь для всех пациентов с подтвержденной ТЭЛА, имеющих низкий риск по шкале PESI/sPESI, рекомендована оценка функции правого желудочка (ПЖ) или маркеров повреждения миокарда (тропонин или натрийуретические пептиды). Для пациентов с нестабильной гемодинамикой и подозрением на ТЭЛА диагностический алгоритм также не изменился, однако было дано четкое определение ситуаций, считающихся «гемодинамической нестабильностью», связанной с ТЭЛА высокого риска. Основным изменением в медикаментозной терапии ТЭЛА стало предпочтительное назначение прямых пероральных антикоагулянтов перед варфарином (класс I).

## Прямые оральные антикоагулянты и возможность применения редуцированных доз для продленной антикоагулянтной терапии

Антикоагулянтная терапия является основным методом консервативного лечения ТЭЛА, носит пролонгированный характер и аналогична таковой при тромбозе глубоких вен. В последнее десятилетие выбор препаратов для перорального применения существенно расширился и был дополнен новой группой — прямыми ингибиторами факторов свертывания крови (ПОАК; в аббревиатуре Рекомендации ESC/ERS 2019 года — NOAC (s) — Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant (s), которые могут быть препаратами выбора вместо антагонистов витамина К (АВК) (группа монокумаринов — варфарин)). Что же нового несут в себе ESC рекомендации 2019 года по диагностике и лечению острой ТЭЛА? ПОАК однозначно определены как препараты выбора для лечения ТЭЛА при отсутствии противопоказаний к их назначению. В качестве альтернативы рассматриваются АВК препараты (класс I, уровень A) [1]. Отдельно рассматриваются ситуации ТЭЛА высокого риска и отдельные случаи промежуточного риска, клиническое решение при которых должно приниматься в составе междисциплинарной команды в зависимости от ресурсов и опыта, доступных в каждом лечебно-профилактическом учреждении (класс II, уровень A).

Более строгие правила представлены в разделе «Что делать и что нельзя делать на основании данных рекомендаций» ('What to do' and 'What not to do' messages from the Guidelines), все позиции раздела имеют I или III класс рекомендаций, а также уровень доказанности A: ПОАК (апиксабан, дабигатран или ривароксабан) предпочтительны в выборе лечебной тактики при острой ТЭЛА по сравнению с АВК-препаратами. Однако их нельзя использовать при тяжелой почечной недостаточности и при наличии антифосфолипидного синдрома.

Длительность антикоагулянтной терапии — один из основных тактических вопросов в лечении первого эпизода ТЭЛА. Рекомендации ESC 2019 года на основании накопившейся доказательной базы уделяют большое внимание и вносят определенность в вопрос длительности антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, посвящая ей отдельную главу. Задачи антикоагулянтной терапии разделены на 2 части: лечение в острой фазе ТЭЛА, на сроке 6 месяцев и предупреждение повторных эпизодов на длительный срок. Отмечено, что если у пациента с первым эпизодом венозной тромбоэмболии (ВТЭ) в варианте ТЭЛА и тромбоза глубоких вен заболевание рецидивирует как ТЭЛА, то оно имеет двукратно повышенный риск фатального исхода по сравнению с рецидивом тромбоза глубоких вен.

Отдельно обозначено мнение экспертов относительно тромбофилии. К клинически значимым в

развитии ТЭЛА и последующих рецидивов отнесены подтвержденный дефицит естественных антикоагулянтов — антитромбина, протеина С и протеина S, гомозиготное носительство мутаций — гена фактора V (Leiden) и гена протромбина G20210A. На основании этого рассмотрена целесообразность тестирования на наличие указанных позиций (плюс наличие антифосфолипидных антител и волчаночного антикоагулянта) у лиц, перенесших ТЭЛА в возрасте <50 лет, при условии отсутствия идентифицируемого фактора риска, и особенно при наличии семейной истории венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). К сожалению, в рекомендациях не указаны сроки проведения тестирования в соответствии с фазой ТЭЛА и не обозначена опасность получения ложноположительных результатов (за исключением генетического анализа) в остром периоде тромбоэмболии и на фоне антикоагулянтной терапии.

В рекомендациях приведены некоторые предиктивные модели определения риска повторного эпизода ТЭЛА (шкала Vienna, HERDOO2, DASH tool, DAMOVES, Ottawa), но польза их клинического применения окончательно не определена [2].

Риск кровотечений на фоне антикоагулянтной терапии присущ в большей мере АВК-препаратам (примерно 3% в год), но на 40% снижен при использовании ПОАК. К основным доказанным факторам риска отнесены: возраст >75 лет, предшествующие кровотечения (не ассоциированные с устранимыми или курабельными причинами) или анемия, активный раковый процесс, ранее перенесенный инсульт (геморрагический или ишемический), хроническая болезнь почек или печени, сопутствующая антиагрегантная терапия или прием нестероидных противовоспалительных препаратов, другие тяжелые острые или хронические заболевания, недостаточный контроль антикоагулянтной терапии (если необходим). В рекомендациях представлены шкалы оценки риска кровотечений (OBRI, RIETE, HAS-BLED, VTE-BLED, Kujjer и другие), которые могут быть использованы наряду с выявлением и оценкой отдельных причин в момент начала лечения антикоагулянтами. Также указана необходимость регулярно (например, один раз в год у пациентов с низким риском и каждые 3 или 6 месяцев у пациентов с высоким риском) переоценивать риски кровотечений. Оценка риска должна использоваться для выявления и лечения модифицируемых факторов и суммарно может повлиять на принятие решений о продолжительности и режиме/дозе приема антикоагулянтов после острой ТЭЛА.

Однозначно новым является четкое указание на возможность применения сниженных доз ПОАК (апиксабана и ривароксабана) для продленной антикоагулянтной терапии при наличии риска рецидива, низкого риска кровотечений и с учетом предпочтений пациента. Рекомендации по длительности антикоагулянтной терапии (кроме онкологических больных) суммированы в таблице 1 [1].

## Особенности ведения пациентов с острой ТЭЛА на фоне беременности и у пациентов с онкологическими заболеваниями

Венозная тромбоэмболия и, в частности, ТЭЛА являются одними из наиболее распространенных причин материнской летальности в развитых странах. Возникновение физиологической гиперкоагуляции на фоне эндотелиальной дисфункции и активации системы цитокинов предрасполагает к патологическому тромбообразованию, которое, в свою очередь, приводит к нарушениям микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе, в результате чего страдают и мать, и плод. По сравнению с небеременными женщинами риск тромбообразования во время беременности возрастает до десяти раз, достигая максимума в послеродовом периоде.

По сравнению с предыдущими Европейскими рекомендациями 2014 года, раздел, посвященный диагностике ТЭЛА во время беременности значительно расширен, а также подвергся некоторому пересмотру, что, вероятно, связано как с развитием диагностических возможностей за прошедший период, так и накопленным опытом в ведении данной группы пациентов. Впервые разработан и представлен графический алгоритм обследования беременной женщины при подозрении на ТЭЛА, при этом сделан отдельный акцент на предпочтительном использовании методов современной визуализации, позволяющий добиться максимально низкого уровня облучения как матери, так и плода. Как и в Европейских рекомендациях по ведению беременных с сердечно-сосудистой патологией 2018 года, обследование при подозрении на ТЭЛА рекомендовано начинать с выполнения рентгенографического исследования грудной клетки и ультразвуковой доплерографии вен нижних конечностей с компрессионными пробами. При отсутствии признаков патологических изменений рекомендовано продолжить диагностический поиск с помощью лучевых визуализирующих методик [2]. В Рекомендациях 2019 года отмечено, что в настоящее время появились методы, позволяющие уменьшить воздействие излучения без ущерба для качества изображения. К ним относятся уменьшение анатомического охвата сканирования, снижение киловольтжа, использование альтернативных методов реконструкции, а также сокращение периода мониторинга контрастного компонента. В связи с этим при использовании современных методов КТ-визуализации доза экспозиции на материнскую грудь оценивается как средняя доза и составляет 3-4 мГр, а влияние на риск развития рака у матери при использовании таких технологий оценивается как незначительное (по данным литературы, риск возникновения рака в течение жизни увеличивается на 1,0003-1,0007). Таким образом, избегать выполнения КТ-АПГ только на основании увеличения вероятности развития рака груди у матери не является обоснованным. Отмечено, что обе методики, как перфузионная сцинтиграфия легких,

так и КТ-АПГ, сопоставимы по уровню информативности и безопасности и одинаково могут быть рекомендованы для исключения ТЭЛА во время беременности, а выбор методики обследования должен определяться наличием опытных специалистов и имеющимися ресурсами медицинских учреждений. Также обсуждаются возможности использования таких методик, как вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких и МРТ с гадолинием. Однако в связи с недостаточным количеством данных по безопасности их использование у беременных не рекомендуется. Также, по-прежнему, рутинно не рекомендовано выполнение инвазивной АПГ в связи с высокой экспозицией плода (2,2-3,7 мЗв).

Вопрос диагностической значимости D-димера во время беременности до сих пор остается открытым и дискуссионным. Как известно, во время беременности уровень D-димера прогрессивно увеличивается и в третьем триместре беременности превышает пороговое значение «исключения» венозной тромбоэмболии почти у четверти беременных женщин. В настоящих рекомендациях предлагается выполнять оценку уровня D-димера вместе со стратификацией риска для исключения ТЭЛА во время беременности или в послеродовом периоде (IIa B), однако не обозначаются пороговые значения, на которые следует ориентироваться.

Впервые в рекомендациях обсуждаются возможности тромболитической терапии: беременным с ТЭЛА высокого риска может быть рекомендовано выполнение тромболитической или даже хирургической тромбэктомии (IIa C). Как правило, в остром периоде лечения ТЭЛА высокого риска применяется нефракционированный гепарин, тромболитическая терапия не рекомендована в перипартальном периоде, за исключением жизнеугрожающей ТЭЛА. Что касается показаний к имплантации кава-фильтра во время беременности, то они аналогичны для небеременных пациенток, но надо отметить, что опыт их использования во время беременности ограничен, а риск, связанный с процедурой, может быть выше, чем у небеременных.

Отдельный акцент сделан на необходимости привлечения междисциплинарной бригады в планирование тактики ведения женщин с ТЭЛА в до-, пери- и послеродовом периоде. Как можно больше членов этой команды должны иметь опыт ведения ТЭЛА у данной категории пациенток, а выработка согласованного и регламентированного подхода к оказанию медицинской помощи позволяет (если позволяют сроки) обеспечить эффективный путь оказания медицинской помощи.

Появился более подробный раздел, посвященный эмболии околоплодными водами — редкого состояния, возникающего во время беременности или сразу после родов, схожего по симптоматике с ТЭЛА, и также являющегося одной из основных причин материнской летальности. Сделан акцент на трудностях диагностики: решающее значение в диагностике этого состояния играют осведомленность врача о

**Длительность применения антикоагулянтов после ВТЭ/ТЭЛА у неонкологических пациентов**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательства
Всем пациентам с ТЭ рекомендована терапия антикоагулянтами $\geq 3$ месяцев	I	A
У больных с эпизодом ВТЭ/ТЭЛА, связанным с крупным транзиторным/обратимым ФР, рекомендуется прекратить антикоагулянты после 3 месяцев	I	B
У больных с повторным эпизодом ВТЭ/ТЭЛА, не связанным с крупным транзиторным/обратимым ФР, рекомендуется неопределенно долгое применение ОАК	I	B
У больных с первым эпизодом ТЭЛА, не имеющих выявляемых ФР, следует рассмотреть неопределенно долгое применение ОАК	IIa	A
У больных с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с персистирующим ФР, кроме антифосфолипидного синдрома, следует рассмотреть неопределенно долгое применение ОАК	IIa	C
У больных с первым эпизодом ТЭЛА, связанным с малым транзиторным/обратимым ФР, следует рассмотреть неопределенно долгое применение ОАК	IIa	C

Табл. 2

**Длительность применения антикоагулянтов после ВТЭ/ТЭЛА у пациентов с онкопатологией**

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательства
Для больных с ТЭЛА и раком в первые 6 месяцев следует рассмотреть НМГ в дозе, подобранной по массе тела больного, как предпочтительного по отношению к АВК	IIa	A
Для больных с ТЭЛА и раком эдоксабан следует рассмотреть как альтернативу НМГ в дозе, подобранной по массе тела больного, если нет рака ЖКТ	IIa	B
Для больных с ТЭЛА и раком ривароксабан следует рассмотреть как альтернативу НМГ в дозе, подобранной по массе тела больного, если нет рака ЖКТ	IIa	C
Для пациентов с ТЭ и раком длительная антикоагуляция (после первых 6 месяцев) должна рассматриваться в течение неопределенного периода времени или до тех пор, пока рак не будет излечен	IIa	B
У пациентов с онкологическими заболеваниями лечение непредвзвешенной ТЭ так же, как и симптоматической ТЭ, следует рассматривать, если оно включает сегментарные или более проксимальные ветви, несколько субсегментарных сосудов или один субсегментарный сосуд в сочетании с доказанной ВТЭ	IIa	B

данной патологии; это всегда клинический диагноз исключения; необходимость агрессивной тактики лечения для улучшения возможных исходов.

Наличие онкологического заболевания ассоциировано с увеличением риска ВТЭ в 4-7 раз по сравнению с общей популяцией и регистрируется у 4-18% пациентов в год с активным онкологическим процессом. Согласно стратификации факторов риска ВТЭ не только онкологическое заболевание, но и текущая химиотерапия относятся к группе факторов умеренного риска (ОШ 2-9) [1]. Риск ВТЭ различается в зависимости от характера онкологического процесса и локализации. С наибольшим риском ВТЭ, который дополнительно увеличивается в 2 раза при метастазировании, ассоциированы рак поджелудочной железы, легких, яичников, желудка, миеломная болезнь. Онкологическое заболевание у пациентов с ТЭЛА является одним из наиболее значимых факторов, усугубляющих тяжесть ТЭЛА и увеличивающих риски неблагоприятных исходов в течение 30 дней после тромботического эпизода,

в связи с чем онкопатология внесена в качестве самостоятельного фактора риска PESI в существующие рекомендации. Наличие активного онкологического процесса входит в пересмотренную шкалу Geneva клинической оценки вероятности ТЭЛА. Об «активном» онкологическом заболевании можно говорить при наличии одного из следующих критериев: обнаружение рака в течение последних 6 месяцев; наличие признаков рецидивирования/прогрессирования онкологического заболевания; факт лечения по поводу онкологического заболевания. У онкологических больных, наряду с высоким риском тромбообразования, существует и повышенный риск кровотечения, обусловленный как инвазивным опухолевым ростом с деструкцией тканей, так и сопутствующей химиотерапией, и тромбоцитопенией.

Оценка уровня D-димеров в диагностике ТЭЛА низкой вероятности у пациентов с онкологическим заболеванием имеет низкую специфичность, поскольку уровень D-димера исходно зачастую по-

вышен и ассоциирован с активностью процесса и метастазированием. Остается неясным, насколько ориентирование на возраст-зависимые уровни D-димеров увеличат диагностическую чувствительность и специфичность исключения ТЭЛА, ассоциированной с онкопатологией.

В Рекомендациях 2019 года не выделяют отдельной стратегии ведения пациентов с ТЭЛА высокого риска, ассоциированной с онкопатологией. Тем не менее проведение тромболитической терапии у пациентов с онкологическим заболеванием следует обсуждать индивидуально с учетом наличия противопоказаний и, в первую очередь, в связи с высоким риском кровотечений. Наличие опухоли или метастазов в центральную нервную систему является абсолютным противопоказанием к проведению системного тромболитика. Данных о результатах тромбэктомии из легочной артерии при ТЭЛА высокого риска у онкологических пациентов также крайне мало.

По данным метаанализа 2015 года, включавшем 10 РКИ с участием 3242 онкологических пациентов с ВТЭ, пролонгированная терапия НМГ превосходила АВК и сопровождалась значимым снижением риска рецидива ВТЭ у пациентов с онкологическими заболеваниями на 40% при сопоставимом уровне риска кровотечений. Поэтому НМГ по-прежнему остаются «золотым стандартом» в лечении и профилактике рецидива ВТЭ в течение 6 месяцев после первичного события с увеличением уровня доказанности В до А (класс рекомендаций IIa) [1]. Тем не менее, абсолютное число рецидивов венозных тромбозов даже на фоне терапии НМГ остается довольно высоким (7-9%) по сравнению с пациентами без онкопатологии (1,5-3%), получающих пероральные антикоагулянты.

Впервые сформулированы рекомендации по применению ПОАК и, в частности, ривароксабана и эдоксабана, у пациентов с ВТЭ на фоне онкопатологии (Табл. 2).

Пациентам с острой ТЭЛА и онкологическим заболеванием, в особенности с опухолями желудочно-кишечного тракта, рекомендуется продолжать терапию НМГ в течение  $\geq 3$ -6 месяцев. Аналогичный подход следует использовать при невозможности пероральной терапии вследствие проблем с приемом или всасыванием препарата, а также у пациентов с тяжелым поражением почек. Кроме того, при совместном назначении ПОАК с рядом химиотерапевтических и антиангиогенных лекарственных препаратов может снижаться эффективность последних и увеличиваться риск кровотечений из-за повышения концентрации ПОАК в сыворотке крови, в частности Р-гликопротеиновый транспорт и метаболический путь с участием СYP3A4 подавляется гормональными препаратами, ингибиторами тирозинкиназы и, напротив, индуцируется доксорубицином, винбластином. Кроме того, для большинства ПОАК, за исключением дабигатрана, антидоты пока не вошли в клиническую практику.

У пациентов с ожидаемым низким риском кровотечения и при отсутствии опухолей желудочно-кишечного тракта выбор между НМГ и ПОАК определяется лечащим врачом с учетом предпочтений пациента [2].

Уже после выхода настоящих рекомендаций в октябре 2019 года опубликованы результаты РКИ ADAM VTE, в котором оценивалась эффективность терапии апиксабаном по сравнению с дальтепарином у 300 онкологических пациентов с ВТЭ. Результаты данного исследования существенно отличаются от предшествующих РКИ с применением ПОАК. Так, рецидив ВТЭ наблюдался в 0,7% случаев в группе апиксабана по сравнению с 6,3% в группе дальтепарина (ОР 0,099; 95% ДИ, 0,013-0,780,  $p = 0,0281$ ). Частота больших кровотечений или клинически значимых небольших кровотечений составляла 6% и не различалась между группами. Возможно, более низкая частота больших кровотечений в данном исследовании была обусловлена меньшим числом пациентов с раком верхних отделов желудочно-кишечного тракта (4,8% в группе апиксабана и 2,7% в группе дальтепарина) по сравнению с РКИ SELECT-D [4].

В последних Рекомендациях 2019 года предложена шкала прогнозирования рецидива ВТЭ в течение первых 6 месяцев от момента первого эпизода тромбоза, которая включает в себя такие параметры, как рак молочной железы (-1 балл), стадия метастазирования I или II (-1 балл), женский пол, рак легких и предшествующие ВТЭ (+1 балл при наличии каждого параметра). Пациенты с суммой баллов  $\leq 0$  имеют низкий риск ( $\leq 4,5\%$ ), тогда как пациенты с суммой баллов  $\geq 1$  имеют высокий риск ( $\geq 19\%$ ) рецидива ВТЭ. Спустя 3-6 месяцев антикоагулянтную терапию можно продолжить, используя НМГ, или перевести пациента на пероральные антикоагулянты. При отсутствии убедительных доказательств решение о продолжении терапии НМГ или переводе на терапию АВК или ПОАК следует принимать индивидуально после оценки успеха противораковой терапии, предполагаемого риска рецидива венозного тромбоза, риска кровотечений и предпочтений пациента. Обязательно периодически переоценивать соотношение риска и пользы продолжения антикоагулянтной терапии. Возможно, что после излечения онкологического заболевания риск рецидива ВТЭ снижается и антикоагулянты можно отменить. Однако эти критерии не всегда понятны.

Установка кава-фильтра у онкологического пациента может обсуждаться при невозможности антикоагулянтной терапии вследствие активного кровотечения или чрезмерного риска кровотечения или рецидивирования ВТЭ на фоне оптимальной антикоагулянтной терапии.

## Отдаленные последствия тромбоэмболии легочной артерии

В новом руководстве ECS предлагается комплексная модель ведения пациента после перенесенной тромбоэмболии. В течение первых месяцев после перенесенного эпизода ТЭЛА проходимость легочного сосудистого русла восстанавливается у подавляющего большинства пациентов, поэтому нет необходимости в проведении рутинных ангиографических исследований. ХТЭЛГ является относительно редким событием, согласно данным проведенных наблюдательных исследований, заболеваемость ХТЭЛГ в течение первых двух лет после ТЭЛА варьирует в диапазоне от 0,1 до 9,1% (в одном из тщательно выполненных исследований заболеваемость ХТЭЛГ после тромбоэмболии составила 3,7 на 1000 пациенто-лет).

Однако, несмотря на невысокую частоту развития ХТЭЛГ, значительная доля пациентов, перенесших ТЭЛА, в ближайшие 3 года отмечают одышку и снижение переносимости физических нагрузок, то есть в большинстве случаев одышка и снижение физической выносливости не связаны с крупными резидуальными тромбами в легочных артериях, прогрессирующей легочной гипертензией или дисфункцией ПЖ. Пропорция таких пациентов через 6 месяцев после острого эпизода тромбоэмболии составляет от 20 до 75%, а у 47% пациентов отмечается снижение максимальной аэробной способности (определяемой как пиковое потребление кислорода <80% от должных величин). Проведенные исследования дают основания полагать, что основной причиной одышки после эпизода ТЭЛА у большинства пациентов является декондиционирование скелетной мускулатуры, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, а также повышенный индекс массы тела.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является крайне неблагоприятным событием, предрасполагающим к высокой летальности пациентов. В основе патогенеза ХТЭЛГ лежит фибротическая трансформация тромбов в легочных артериях, которые приводят к фиксированной механической обструкции легочных артерий, а также ремоделирование микроваскулярного русла, которые в совокупности являются причиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления. Клиническая картина ХТЭЛГ напоминает картину легочной артериальной гипертензии, хотя имеются некоторые особенности (чаще отмечается кровохарканье). Для постановки диагноза ХТЭЛГ необходимо подтверждение прекапиллярной легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт. ст. и давление заклинивания легочной артерии  $\leq 15$  мм рт. ст.) и сегментарного дефекта перфузии (предпочтительно по данным вентиляционно-перфузионного сканирования). Относительно недавно было предложено новое понятие — хроническая тромбоэмбо-

лическая легочная болезнь, то есть состояние, при котором у пациентов с резидуальными тромбами в легочных артериях и выраженными симптомами нет легочной гипертензии. В настоящее время в ряде хирургических центров таким пациентам также проводится тромбэндартерэктомия, после которой отмечается значительное улучшение состояния больных [1, 2].

В новом руководстве ECS также подчеркивается, что вентиляционно-перфузионное сканирование сохраняет свою роль как метод первой линии диагностики ХТЭЛГ, так как его чувствительность (96-97%) и специфичность (90-95%) для выявления ХТЭЛГ очень высоки.

Основной терапией при ХТЭЛГ является хирургическая операция — тромбэндартерэктомия (ТЭАЭ), которая проводится только в специализированных центрах. По данным международных регистров, ТЭАЭ значительно улучшает прогноз больных ХТЭЛГ (трехлетняя выживаемость составляет 89% у оперированных пациентов и 70% — у неоперированных).

В новом руководстве ECS особое внимание уделено относительно новому методу лечения пациентов ХТЭЛГ — баллонной легочной ангиопластике (БЛАП). Данная процедура рассматривается только у неоперабельных пациентов. Суть метода заключается в устранении обструкции субсегментарных артерий, малодоступных для прямых хирургических вмешательств (обычно требуется до 4-10 процедур). По данным регистра 7 японских центров, БЛАП приводит к снижению среднего давления в легочной артерии от 43 до 24 мм рт. ст.

Среди фармакологических препаратов в настоящее время практически во всех странах мира для терапии ХТЭЛГ (неоперабельной или резидуальной) используется один препарат — стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат. В перспективе возможно одобрение и других препаратов. В частности, недавно в исследовании II фазы, антагонист рецепторов эндотелина мацитентан у пациентов с ХТЭЛГ продемонстрировал возможность снижения легочного сосудистого сопротивления и повышения физической выносливости.

В новом руководстве ECS предлагается новый комплексный алгоритм наблюдения за пациентами после эпизода ТЭЛА. Через 3-6 месяцев после острой тромбоэмболии рекомендовано провести обследование пациентов на предмет наличия (или появления) одышки и ограничения физической активности, а также оценить возможность рецидива венозных тромбоэмболий, рака и кровотечений вследствие антикоагулянтной терапии. У пациентов с персистирующей одышкой и физическими ограничениями рекомендован следующий шаг обследования — трансторакальная ЭхоКГ. У пациентов с высокой вероятностью легочной гипертензии по данным ЭхоКГ или промежуточной вероятностью легочной гипертензии в сочетании с повышенными уровнями NT-proBNP или наличием факторов риска

ХТЭЛГ, показан следующий шаг — вентиляционно-перфузионное сканирование. В случае обнаружения дефектов перфузии пациентов необходимо направить в экспертный центр ХТЭЛГ для определения дальнейшей тактики обследования и лечения. У пациентов без одышки, но с факторами риска развития ХТЭЛГ, необходимо предусмотреть дальнейшие плановые визиты, а также проведение ЭхоКГ [2].

### Литература

1. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geer-sing GJ, Harjola VP et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2019;1-61. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
2. Авдеев С. Н., Вавилова Т. В., Гончарова Н. С., Карелкина Е. В., Карпова А. В., Нифонтов Е. М., Новиков В. К., Симакова М. А., Яковлев А. Н., Моисеева О. М. Европейские рекомендации по диагностике и лечению острой тромбозмболии легочной артерии 2019 года: комментарии специалистов Российского кардиологического и респираторного обществ. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(6):584-603. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-6-584-603

3. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Abrar K, Alrifai A, Dudzinski DM, Fanola C et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019;40(11):902-910.
4. McBane R, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Asbrani A, Tajur A et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2019. doi:10.1111/jth.14662