

А.Л. Вёрткин *, **А.М. Грицанчук**ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»,
кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, г. Москва

ПАЦИЕНТ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ НА ПРИЁМЕ У ТЕРАПЕВТА

Резюме

ТЭЛА — самая частая нераспознаваемая причина смерти госпитализированных больных. Смертность при ТЭЛА составляет около 30 %, что определяет актуальность затронутой темы. При этом точной статистики в отношении распространённости ТЭЛА в России не существует. Установить точное количество нефатальных асимптомных ТЭЛА не представляется возможным. В большинстве случаев ТЭЛА является осложнением ТГВ нижних конечностей и встречается не только у пациентов кардиологического профиля. В статье рассмотрены современные варианты медикаментозной терапии применительно к российской действительности, приводится собственный опыт и клинические примеры.

Ключевые слова: *тромбоэмболия лёгочной артерии, тромбоз глубоких вен, антикоагулянты, Ксарелто.*

Abstract

Pulmonary embolism (PE) is the most frequent unrecognized cause of death of hospitalized patients. Mortality is about 30 %, which determines the relevance of the topic. Accurate statistics regarding the prevalence of PE in Russia does not exist. The exact number of nonfatal asymptomatic PE is unknown. In most cases PE is a complication of deep venous thrombosis of the lower extremities and occurs not only in patients of cardiological profile. The article considers the ways of drug therapy and clinical examples.

Key words: *pulmonary embolism, deep venous thrombosis, anticoagulants, Xarelto.*

ДГПЖ — доброкачественная гиперплазия предстательной железы, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ТЭЛА — тромбоэмболия лёгочной артерии, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ПЖ — правый желудочек.

ТЭЛА — широко известное понятие, является осложнением многих заболеваний, не имеет абсолютных клинических признаков, часто не замечается в клинике, нередко является причиной расхождений клинического и патологоанатомического диагнозов, для профилактики и лечения используются антикоагулянты и пр. Таков лишь небольшой перечень вопросов, которые обсуждаются на страницах книг и журналов. При этом подчёркивается, что точной статистики нет, как нет и реальных данных о количестве врачебных ошибок и летальных исходов.

Прежде чем поделиться собственным опытом в лечении и профилактике ТЭЛА, приведём несколько клинических наблюдений.

Наблюдение первое. Пациент Л-а Н.В., 76 лет, и/б № 5558/12. На секции диагностирована ТЭЛА (рис. 1В), возникшая в результате комбинированной патологии: ИБС, постинфарктный кардиосклероз (рис. 1А), постоянная форма фибрилляции предсердий, застойная сердечная недостаточность (рис. 1Г) и последствия инфаркта головного мозга (рис. 1Б) на фоне гипертонической болезни 3 ст., сахарного диабета 2 типа, нефроангиосклероза с ХПН, эрозивно-язвенными повреждениями желудка (рис. 1Е), длительной иммобилизацией и отёком головного мозга. Сопутствующей патологией явился хронический гнойно-обструктивный бронхит (рис. 1Д).

Наблюдение второе. Пациент К-ц Н.П., 70 лет, и/б № 6440/12. На секции диагностирована ТЭЛА (рис. 2В), возникшая в результате рака желудка (рис. 2А) с канцероматозом брюшины (рис. 2Б), метастазами в кости и лёгкие, раковой интоксикацией с сопутствующей патологией: ИБС, диффузный кардиосклероз.

Наблюдение третье. Пациентка К-а Н.И., 79 лет, п/в № 564. На секции диагностирован тромбоз основного ствола лёгочной артерии (рис. 3Г) в результате гипертонической болезни 3 ст. (рис. 3Б), на фоне ожирения 3 ст., сахарного диабета 2 типа, нефроангиосклероза, ХПН, атеросклероза венечных артерий (рис. 3А), мелкоочагового кардиосклероза и тромбоза ушка правого предсердия (рис. 3В).

Рассматривая эти примеры можно сделать вывод, что ТЭЛА во всех приведённых летальных случаях осложняла течение самой разнообразной соматической патологии. Можно полагать, что все эти пациенты до финала их заболеваний неоднократно были посетителями поликлинических терапевтов, и ни в одном наблюдении документально не была подтверждена настороженность врачей в плане смертельного осложнения, коим является ТЭЛА.

И действительно, удельный вес всех ТЭЛА приходится на терапевтическую патологию. Как показано на рис. 4, среди 1191 аутопсии ТЭЛА была диагностирована в

* Контакты. E-mail: kafedraki@mail.ru. Телефон: (495) 611-05-60



Рисунок 1. ТЭЛА, возникшая в результате комбинированной патологии

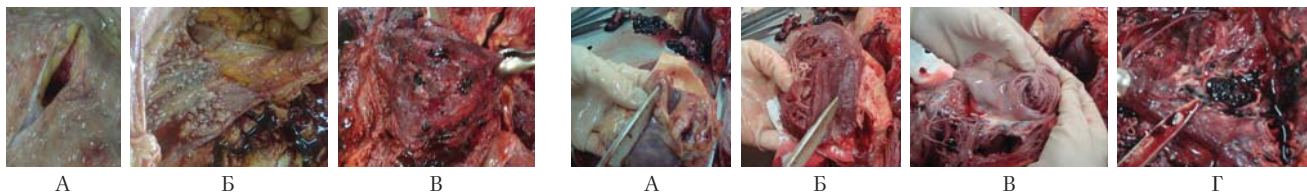


Рисунок 2. ТЭЛА, возникшая в результате рака желудка

Рисунок 3. Тромбоз основного ствола лёгочной артерии

190 случаев. При этом на долю хирургических заболеваний приходится всего лишь 1% смертельных ТЭЛА. Чаще всего она осложняет течение «сосудистой патологии», намного реже — онкологической и в единичных наблюдениях — других соматических состояний.

ТЭЛА — окклюзия артериального русла лёгких тромботическими массами различного размера, сформированными в венах большого круга кровообращения (в бассейне нижней полой вены, реже — в бассейне верхней полой вены) либо в правом предсердии или в ПЖ, сопровождающаяся рефлекторным спазмом лёгочных артериол, что приводит к резкому ограничению кровотока.

Поскольку достоверных клинических признаков ТЭЛА нет, то о её истинной распространённости можно судить при наличии патологоанатомического подтверждения. В этом плане представляются убедительными наши данные (табл. 1), согласно которым у умерших пациентов в разных городах РФ ($n = 7288$) ТЭЛА явилась смертельным осложнением у каждого 4–5 пациента с хроническими неинфекционными заболеваниями.

Коротко напомним, что в основе тромбообразования лежит «триада Вирхова», включающая замед-



Рисунок 4. Структура основного заболевания при ТЭЛА по данным аутопсий

ление кровотока (длительный постельный режим, ожирение, гиподинамия, беременность, длительные авиаперелёты, хронические воспаления тазовых органов, фибрилляция предсердий, аневризма желудочка сердца), гиперкоагуляцию и повреждение сосудистой стенки. Клинические проявления определяются степенью обструкции лёгочного сосудистого русла и характеризуются: острым дебютом (внезапное начало, боль за грудиной, одышка, падение артериального давления, признаки острого лёгочного сердца), подострым (прогрессирующая дыхательная

Таблица 1. Непосредственные причины смерти больных с хроническими неинфекционными заболеваниями ($n = 7288$)

Непосредственная причина смерти	Москва ($n = 4512$)	Брянск ($n = 1652$)	Казань ($n = 1124$)
Хроническая почечная недостаточность ($n = 3780$)	2530 (62,3%)	745 (51,5%)	505 (53,4%)
Эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта ($n = 3139$)	1897 (46,7%)	844 (58,4%)	398 (42,1%)
Отёк головного мозга ($n=3224$)	1986 (48,9%)	758 (52,4%)	480 (50,8%)
Пневмония ($n = 3412$)	2124 (52,3%)	580 (40,1%)	408 (43,2%)
Отёк лёгких ($n = 1887$)	1182 (29,1%)	474 (32,8%)	231 (24,4%)
Портальная гипертензия ($n = 1866$)	1296 (31,9%)	328 (22,7%)	242 (25,6%)
ТЭЛА ($n = 1734$)	1186 (29,2%)	315 (21,8%)	233 (24,7%)
Дыхательная недостаточность ($n = 1010$)	630 (15,5%)	197 (13,6%)	183 (19,4%)



Рисунок 5.
Признаки инфарктной
пневмонии. Ф-а Г.Г.
89 лет, п/в № 612

и правожелудочковая недостаточность, признаки инфарктной пневмонии (рис. 5), кровохарканье) и рецидивирующим (повторные эпизоды одышки, немотивированные обмороки, коллапсы, признаки пневмонии, плеврита, лихорадка, появление или прогрессирование сердечной недостаточности, резистентной к проводимой терапии, появление и прогрессирование признаков подострого или хронического лёгочного сердца; опасность летального исхода вследствие массивной ТЭЛА).

Основными задачами при обследовании больных с ТЭЛА являются:

1. Оценка клинической вероятности ТЭЛА с помощью специальных шкал (табл. 2) и, прежде всего, шкалы GENEVA. Диагностическое значение шкалы GENEVA мы определили в результате ретроспективного анализа 100 стационарных историй болезней умерших пациентов (39 мужчин и 61 женщина, средний возраст 79 лет), у которых при патологоанатомическом вскрытии непосредственной причиной смерти была ТЭЛА. При этом оказалось, что у половины из них была фибрилляция предсердий, практически у

всех артериальная гипертония (95), у большинства — хроническая сердечная недостаточность (80) и у трети (35) — в анамнезе уже была ТЭЛА. Средний балл риска развития ТЭЛА по шкале GENEVA был низким (от 0 до 3 баллов) в 7 случаях, умеренным (от 3 до 10) — у 84 и высоким (от 11 и выше) — у 9. Исходя из этого, в 93 случаях была необходимость назначения антикоагулянтной терапии, а в 9 — тромболитической.

2. Оценка вероятности ТГВ. Учитывая, что источником для ТЭЛА часто является тромбоз вен голени (рис. 6), необходимо оценивать наличие следующих признаков:

- Рак (лёгкого, предстательной железы, поджелудочной железы), диагностированный за предыдущие 6 месяцев.
- Иммобилизация ноги в результате паралича или гипсовой повязки.
- Отёк ноги.
- Постельный режим более 3 дней или предшествующая в течение 4–6 недель операция.
- Ограниченная болезненность при пальпации по ходу глубоких вен.
- Односторонний отёк голени больше чем 3 см.
- Односторонние ограниченные отёки.
- Увеличенные поверхностные вены.

При наличии 3 и более признаков — высокая вероятность ТГВ, 2 признаков — умеренная вероятность ТГВ, менее 2 признаков — низкая вероятность или альтернативный диагноз ТГВ.

Особо следует отметить высокую частоту тромбоза парапростатических вен при аденоме предстательной железы (ДГПЖ) как источника ТЭЛА (рис. 7). Этот факт мало известен в практике терапевтов; более того, один из явных ключевых препаратов для лечения ДГПЖ — альфа-адреноблокаторы крайне редко назначаются врачами поликлиник.

Мы проанализировали по 7000 историй болезни выписанных домой и умерших (за январь–март 2013 и 2014 гг.) При этом было выявлено 114 и 144 случая ТЭЛА соответственно, в том числе выписанных 42 и 63, умерших — 57 и 42 и не диагностированных (выявлено на секции) — 15 и 9. В 2014 г. для оценки риска

Таблица 2. Клинические, инструментальные и лабораторные критерии вероятности ТЭЛА

Клинические маркёры	Шкала GENEVA
Маркёры дисфункции ПЖ	Дилатация ПЖ Нарушение сократимости ПЖ или перегрузка давлением (Эхо-КТ) Увеличение ПЖ при спиральной КТ Повышение BNP или NT-proBNP Повышение давления в ПЖ при катетеризации правых отделов
Маркёры повреждения миокарда	Повышение тропонинов I или T
Маркёры тромбоза	D-димер, фиброген A
Маркёры инфаркт-пневмонии или окклюзии лёгочной артерии	КТ, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия, ангиопульмонография

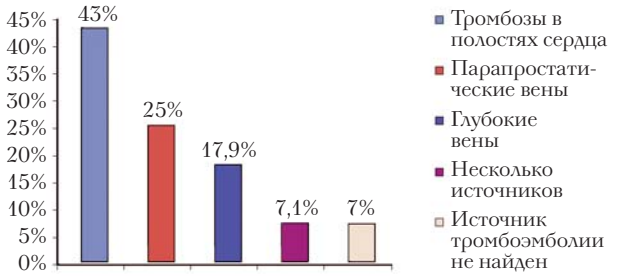


Рисунок 6. Источник ТЭЛА у терапевтических больных (190 аутопсий)



А. Массивная ТЭЛА: тромбозэмболии, обтурирующие обе основные ветви лёгочной артерии.
Б. ДГПЖ. Гипертрофия стенок мочевого пузыря. Острый геморрагический цистит после катетеризации мочевого пузыря с целью лечения острой задержки мочи.
В. Красные тромбы в парапростатических венах.

Рисунок 7. Тромбоз парапростатических вен может стать источником ТЭЛА



Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Снижает риск тромбозов Защищает Ваших пациентов

лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной
артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Такое же быстрое действие как у эноксапарина¹
- Высокая эффективность для лечения ТГВ и ТЭЛА в остром периоде и для длительной профилактики рецидивов²

БЕЗОПАСНОСТЬ

- Риск массивных кровотечений в 2 раза ниже, чем при терапии эноксапарином/варфарином²

УДОБСТВО

- Удобство и простота назначения как в стационаре, так и в поликлинике



1 таблетка 15 мг
2 раза в день
во время еды
в течение 21 дня

— 3 недели —



1 таблетка 20 мг
1 раз в день
во время еды

— не менее 3–6 мес. —

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 и 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** — профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; — лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коagulопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 15 мл/мин), врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** — При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); — При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; — При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин); — У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); — У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, итраконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) вследствие увеличения риска развития кровотечений; — Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 29.08.2013. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

1. Kubitz D, Becka M, Schwes S, et al. Investigation Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Interactions Between Rivaroxaban and Enoxaparin in Healthy Male Subjects. Clin Pharmacol Drug Dev 2013. 2. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. N Engl J Med. 2012; 366 (14):1287-1297. ТГВ – тромбоз глубоких вен; ПАК – пероральный антикоагулянт; ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.



развития ТЭЛА в 85 % наблюдений была использована шкала GENEVA, за исключением 6 наблюдений из 9, когда ТЭЛА не была диагностирована при жизни. Таким образом, применение шкалы рисков позволило в 2014 г. существенно улучшить выявляемость больных с ТЭЛА. Так, число случаев ТЭЛА, диагностированных в 2013 г., составило 99, а в 2014 г. — 135. Количество выписанных больных на амбулаторное лечение в 2013 г. составило 42, а в 2014 г. — уже 63. Применение шкалы рисков развития ТЭЛА у пациентов в крайне тяжёлом состоянии позволило снизить количество случаев расхождения клинического и патологоанатомического диагнозов с 15 случаев в 2013 г. до 9 случаев — в 2014 г.

В этом плане представляет интерес следующее наблюдение. На консультацию к кардиологу обратился больной К. 67 лет с жалобами на появившуюся в течение последней недели одышку, кашель, чувство дискомфорта в области груди. При опросе выявлено: в течение последних 3 лет зарегистрирована постоянная форма фибрилляции предсердий, принимает варфарин (2,5 мг/сут), 1 раз в 2 недели контролирует МНО (однако последние 3 месяца живёт на даче и не контролирует МНО; последний результат за 3 месяца до обращения — 2,2). На ЭКГ: фибрилляция предсердий с ЧСС = 90 – 120 в минуту. В связи с жалобами на одышку и сердцебиение пациент госпитализирован в отделение кардиореанимации. В отделении кардиореанимации выявлена пневмония в нижней доле правого лёгкого (застой?), зон акинеза и гипокинеза не выявлено, ФВ = 62 %, давление в лёгочной артерии 39 мм рт. ст., D-димер = 4,5. МНО = 1,2. Выполнен расчёт по шкале GENEVA с целью определения риска венозных тромбозов и эмболий (ВТЭ) (суммарный балл составил 10 баллов).

Таким образом, пациент вошёл в группу риска развития ВТЭ. В связи с этим ему были проведены: мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки, выявлена ТЭЛА двух сегментов средней доли правого лёгкого; чреспищеводная эхокардиография, при которой определены тромботические массы в правых отделах сердца. Исключив противопоказания к назначению антикоагулянтов, пациенту был назначен препарат Ксарелто® (компания Bayer) в нагрузочной дозе 15 мг 2 раза в сутки. Через 2 недели при контроле наличие тромботических масс не обнаружено. Пациент продолжает находиться под амбулаторным наблюдением врача-терапевта поликлиники, и доза антикоагулянта снижена до терапевтической (20 мг однократно в день).

Среди новых оральных антикоагулянтов заслуживает внимание ингибитор Ха фактора ривароксабан. Проведённые исследования демонстрируют его высокую эффективность и безопасность, а также отсутствие необходимости в лабораторном контроле. Ривароксабан (Ксарелто®) имеет ряд преимуществ:

- является селективным и мощным ингибитором Ха фактора;

- обладает высокой биодоступностью (66 % для 20 мг, увеличивается до 100 % при приёме с пищей);
- период полувыведения от 5 до 9 ч у молодых и от 11 до 13 ч — у пожилых пациентов;
- экскретируется почками в неизменённом виде — 1/3 введённого препарата, остальное в виде метаболитов в равных долях через почки и с желчью;
- предсказуемая фармакокинетика: прямая линейная зависимость доза–концентрация–эффект;
- 24-часовая блокада образования тромбина;
- не требует лабораторного контроля и подбора дозы;
- небольшой спектр лекарственных и пищевых взаимодействий;
- однократный приём, эффективность которого подтверждена клиническими исследованиями и который обеспечивает наилучшую приверженность пациентов лечению при длительном применении.

Ривароксабан зарегистрирован для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики их рецидивов. У пациентов с острой ТЭЛА (с клиническими симптомами; в сочетании с ТГВ или без него) Ксарелто® продемонстрировал высокую эффективность, аналогичную последовательной терапии НМГ/АВК, и снижение в 2 раза риска массивных кровотечений (4,1 %).

С целью мониторинга эффективности и безопасности терапии и контроля показателей гемостаза при длительном приёме антитромботических препаратов нами был организован центр антитромботической терапии и профилактики в поликлинике. Помимо перечисленных задач, центр решает вопросы и необходимой коррекции схемы лечения при планировании инвазивных процедур (лечение у стоматолога, операции, инвазивные методы обследования), осуществляет рекомендации по модификации образа жизни, диете, возможности применения других лекарственных средств на фоне постоянной антикоагулянтной терапии.

В 2014 г. все 63 пациента, у которых заподозрена и верифицирована ТЭЛА, были направлены после выписки из стационара в наш центр. Среди них было 33 мужчины (средний возраст 64,82 года) и 30 женщин (средний возраст 73,3 года). В стационаре во всех случаях с целью профилактики рецидивов ТЭЛА больным была назначена терапия Ксарелто® по 15 мг 2 раза в день. 42 из них продолжают приём Ксарелто® в дозе 20 мг/сут, 12 — на повторные визиты не пришли (переезд в другой район), в 9 случаях по срокам наблюдения и при нормальных показателях гемостаза препарат уже отменён. Ни в одном случае мы не наблюдали рецидива ТЭЛА или побочных действий препарата.

Р

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Авторы и редакция благодарят компанию Bayer.