

Г.А. Игнатенко¹, Г.Г. Тарадин^{*1,2}, Н.Т. Ватутин^{1,2},
И.В. Канишева¹

¹— ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина

²— ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака», Донецк, 283045, Украина

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА АНТИ- КОАГУЛЯНТНУЮ И ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ

G.A. Ignatenko¹, G.G. Taradin^{*1,2}, N.T. Vatutin^{1,2}, I.V. Kanisheva¹

¹— State Educational Organization of Higher Professional Education
«M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine

²— State Institution «V.K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery», Donetsk, Ukraine

CURRENT VIEW ON ANTICOAGULANT AND THROMBOLYTIC TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

Резюме

Представленный обзор посвящен современным представлениям об особенностях антикоагулянтной и тромболитической терапии венозной тромбоземболии и, в большей степени, острой легочной эмболии. Приводится современная классификация больных с острой легочной эмболией на основе расчёта риска ранней смертности и массивности тромбоземболического события. Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода ведения больных легочной эмболией с привлечением кардиолога, реаниматолога, пульмонолога, торакального и кардиохирурга, нацеленных на лечение легочной эмболии на всех её этапах: от клинического подозрения до выбора и осуществления любого медицинского вмешательства. Подробно освещена антикоагулянтная терапия с демонстрацией результатов крупных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности антикоагулянтных препаратов. Приведена характеристика, основные дозировки и схемы применения прямых (новых) антикоагулянтов, включая аликсабан, ривароксабан, дабигатран, эдоксабан и бетриксабан. Отдельно затронуты вопросы ведения больных с геморрагическими осложнениями при проведении антикоагулянтной терапии и её применения у онкологических больных, часто страдающих венозными тромбоземболиями. Кроме того, в обзоре подробно изложены современные подходы к проведению системного тромболитического лечения с использованием внутривенно вводимых препаратов: стрептокиназы, урокиназы и тканевых активаторов плазминогена. Описываются показания, противопоказания, результаты клинических исследований, посвященных различным режимам тромболитической терапии, включая лечение легочной эмболии пониженными дозировками фибринолитиков.

Ключевые слова: легочная эмболия, венозная тромбоземболия, тромбоземболия легочной артерии, лечение, стратификация риска, антикоагулянтная терапия, прямые оральные антикоагулянты, системный тромболитический, фибринолиз, геморрагические осложнения

Конфликт интересов

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

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 22.04.2019 г.

Принята к публикации 03.07.2019 г.

Для цитирования: Игнатенко Г.А., Тарадин Г.Г., Ватутин Н.Т. и др. СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА АНТИКОАГУЛЯНТНУЮ И ТРОМБОЛИТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ ОСТРОЙ ЛЕГОЧНОЙ ЭМБОЛИИ. Архивъ внутренней медицины. 2019; 9(5): 348-366. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-348-366

Abstract

The presented review concerns contemporary views on specific aspects of anticoagulant and thrombolytic treatment of venous thromboembolism and mostly of acute pulmonary embolism. Modern classifications of patients with acute pulmonary embolism, based on early mortality risk and severity of thromboembolic event, are reproduced. The importance of multidisciplinary approach to the management of patients with pulmonary

*Контакты: Геннадий Геннадьевич Тарадин, e-mail: taradin@inbox.ru

*Contacts: Gennady G. Taradin, e-mail: taradin@inbox.ru

embolism with the assistance of cardiologist, intensive care specialist, pulmonologist, thoracic and cardiovascular surgeon, aimed at the management of pulmonary embolism at all stages: from clinical suspicion to the selection and performing of any medical intervention, is emphasized. Anticoagulant treatment with the demonstration of results of major trials, devoted to efficacy and safety evaluation of anticoagulants, is highlighted in details. Moreover, characteristics, basic dosage and dosage scheme of direct (new) oral anticoagulants, including apixaban, rivaroxaban, dabigatran, edoxaban and betrixaban are described in the article. In particular, the management of patients with bleeding complications of anticoagulant treatment and its application in cancer patients, who often have venous thromboembolism, is described. Additionally, modern approaches to systemic thrombolysis with intravenous streptokinase, urokinase and tissue plasminogen activators are presented in this review. The indications, contraindications, results of clinical trials devoted to various regimens of thrombolytic therapy, including treatment of pulmonary embolism by lower doses of fibrinolytic agents, are described.

Key words: *pulmonary embolism, venous thromboembolism, thromboembolism of pulmonary artery, treatment, risk stratification, anticoagulant therapy, direct oral anticoagulants, systemic thrombolysis, fibrinolysis, bleeding complications*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Source of financing

The authors states that no finding for the study has been received

Article received on 30.01.2019 г.

Accepted for publication on 23.05.2019 г.

For citation: Ignatenko G.A., Taradin G.G., Vatutin N.T., et al. CURRENT VIEW ON ANTICOAGULANT AND THROMBOLYTIC TREATMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM. The Russian Archives of Internal Medicine. 2019; 9(5): 348-366. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-5-348-366

ESC — European Society of Cardiology, FDA — Food and Drugs Administration, MOPPET — Moderate Pulmonary Embolism Treated With Thrombolysis, PEITHO — Pulmonary Embolism Thrombolysis, PERT — Pulmonary Embolism Response Team, PESI — Pulmonary Embolism Severity Index, tPA — тканевой активатор плазминогена, АВК — антагонисты витамина К, АКП — антикоагулянтный препарат, АКТ — антикоагулянтная терапия, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ДИ — доверительный интервал, ЛЭ — легочная эмболия, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НФГ — нефракционированный гепарин, ОР — отношение рисков, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ПТВ — протромбиновое время, ПТС — посттромботический синдром, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СЛА — системный тромболизис, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Введение

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ), включающая тромбоз глубоких вен (ТГВ) и легочную эмболию (ЛЭ), является распространенным и потенциально фатальным заболеванием [1, 2]. Заболеваемость первым острым событием ВТЭ составляет 0,7-1,4 на 1 тыс. человек/лет и наиболее часто встречаются у лиц старше 55 лет [2, 3]. У лиц в возрасте 70 лет и старше частота ВТЭ достигает 7 случаев на 1 тыс. населения [4]. При этом, если частота ТГВ остается постоянной во времени, то госпитализация в США, обусловленная ЛЭ, возросла более чем в 2 раза за последние десятилетия, главным образом за счёт широкого внедрения чувствительных методов визуализации, способных определить эмболы небольшого размера [5].

При очевидных успехах современных методов диагностики, ведение больных с ЛЭ представляет значительные сложности. Это обусловлено разнообразной клинической картиной и различным гемодинамическим ответом на эмболизацию легочной васкулатуры, что в свою очередь, связано с массивностью эмболов, состоянием и компенсаторными возможностями сердца, наличием и выраженностью сопутствующей патологии. Лечебные мероприятия включают применение антикоагулянтных препаратов (АКП), тромболитиков, интервенционные подходы, описанные нами ранее [6], хирургическую эмболектомию и поддерживающую терапию. И если применение эндоваскулярных методов лечения, к сожалению, пока

ограничены крупными медицинскими центрами, то базисная терапия ВТЭ, включающая антикоагулянтную терапию (АКТ) и системный тромболизис (СЛА), как правило, доступна практически в любом специализированном стационаре. Целью этого обзора явилось обсуждение современных подходов лечения больных с острой ЛЭ с помощью АКТ и СЛА.

Клиническая классификация тяжести легочной эмболии

Оценка массивности ЛЭ или расчёт риска смертности при этом событии является решающим этапом в определении принципов и последовательности этапов лечебной стратегии. Клиническая классификация тяжести ЛЭ основана на рассчитанном риске ранней (до 30 дней) смертности, обусловленной тромбоэмбологическим событием [1]. Это распределение (или стратификация), имеющее важное значение как в диагностическом, так и в терапевтическом плане, основано на оценке клинического статуса больного на момент презентации. Состояние ЛЭ высокого риска предполагается или подтверждается при наличии шока или устойчивой артериальной гипотензии, а ЛЭ невысокого риска (промежуточно-го или низкого) — при их отсутствии (табл. 1) [4]. Ранее широко применялась классификация выраженности ЛЭ, основанная на массивности (масштабе) тромбоэмбологического случая. Однако, ещё

Таблица 1. Классификация пациентов с острой легочной эмболией, основанная на риске ранней смертности
Table 1. Classification of patients with acute pulmonary embolism based on early mortality risk

Ранний риск смертности/ Early mortality risk		Параметры риска и расчёт/Risk parameters and scores			
		Шок или гипотензия/ Shock or hypotension	Класс III-V по PESI или sPESI > I/ PESI class III-V or sPESI > I	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации/ Sign of RV dysfunction on an imaging test	Лабораторные кардиальные маркеры/ Cardiac laboratory biomarkers
Высокий/High		+	(+)	+	(+)
Промежуточно-/Intermediate-	Высокий/ High	–	+	Оба позитивные/Both positive	
	Низкий/ Low	–	+	Один позитивный или оба негативные/ Either one (or none) positive	
Низкий/Low		–	–	Желательно определение; если проведено — оба негативные/ Assessment optional; if assessed, both negative	

Примечания: PESI (Pulmonary embolism severity index) — индекс тяжести легочной эмболии (ЛЭ); ПЖ — правый желудочек; sPESI — упрощенный индекс тяжести ЛЭ; sPESI ≥ 4 баллов означает высокий риск смертности в течение 30 дней. Адаптировано из S.V. Konstantinides et al. [4]
Note: PESI — Pulmonary embolism severity index; RV — right ventricular; sPESI — simplified Pulmonary embolism severity index; sPESI ≥ 4 point(s) indicate high 30-day mortality risk. Adapted from S.V. Konstantinides et al. [4]

в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) 2008г. отмечалось, что тяжесть ЛЭ следует понимать скорее как индивидуальную оценку ранней смертности, обусловленной ЛЭ [7], а не анатомического объёма, формы и диспозиции интрапульмонарного эмбола. Поэтому, в Руководстве ESC по диагностике и лечению острой ЛЭ 2008г. было предложено заменить некорректные, по мнению экспертов, термины «массивная», «субмассивная» и «немассивная» ЛЭ соответствующими категориями риска ранней смертности, представленными в таблице 1 [7]. Однако, в литературе, особенно в Северной Америке, широко распространены определения «массивная», «субмассивная» ЛЭ, которые соответствуют случаям высокого и промежуточного риска соответственно [8-11]. Оценка массивности поражения в идеале должна учитывать данные ангиографического контроля масштаба и распределения эмболического материала с использованием индекса Миллера [12]. Кроме оценки риска ранней смертности (или массивности) ЛЭ после установления диагноза чрезвычайно важным полагают расчет прогноза заболевания, с помощью клинического индекса PESI (Pulmonary Embolism Severity Index) в оригинальной [13] и упрощенной (simplified) его версии — sPESI [14].

Междисциплинарный подход

Своевременный диагноз, точная стратификация риска и адекватное использование реперфузионных методов являются решающими мероприятиями, обеспечивающих ранний максимально возможный благоприятный исход у больных с ЛЭ высокого или промежуточно-высокого риска [15]. Госпитализация больных с подозрением или уже диагностированной ЛЭ вне рабочего времени основных специалистов (в ночное время или в выходные дни) сочетается с худшим прогнозом вследствие недостатка своевре-

менной, специализированной медицинской помощи опытными врачами. В последние годы в США и совсем недавно в Европе разработан новый координированный подход для ведения больных ЛЭ — с помощью мультидисциплинарной бригады специалистов PERT (Pulmonary Embolism Response Team) [16], компетентной в лечении ЛЭ, и включающую в свой состав, как минимум, пульмонолога, интервенционного радиолога, кардиолога и торакального хирурга [17]. PERT осуществляет высокопрофессиональную помощь, ориентированную на лечение именно ЛЭ на всех её этапах: от клинического подозрения на наличие ЛЭ до выбора и осуществления любого медицинского вмешательства: АКТ, СТЛ, интервенционные методы лечения, хирургическая эмболектomia и т.д. Терапевтическая стратегия должна оптимально интегрировать весь имеющийся арсенал лечебных приёмов с соблюдением хоть и мультидисциплинарного, но единого подхода ведения таких пациентов [18].

Антикоагулянтная терапия

Фундаментальное значение в создании современных рекомендаций по ведению пациентов с ЛЭ имело клиническое исследование D.W. Barritt и S.C. Jordan, опубликованное в журнале «The Lancet» [19] в 1960г., основанное на лечении ЛЭ АКТ [20]. АКТ является основным методом лечения большинства пациентов с острой ЛЭ и, кроме того, представляет основу терапии для предупреждения острых и хронических осложнений, включая рецидивы ЛЭ (приводящие к гемодинамической недостаточности), ТГВ нижних конечностей, являющегося часто источником ЛЭ и пост-ЛЭ синдром [15, 21]. Обычно АКТ рассматривают при ведении гемодинамически стабильных пациентов [22]. АКТ занимает одно из ключевых мест, если не основу терапевтической стратегии ВТЭ и, в частности,

острой ЛЭ [23]. Различают 3 фазы лечения ВТЭ: начальная (первые 5-10 дн.), длительная (от конца начальной до 3-6 мес.) и продлённая (>3-6 мес.) [2]. Длительность АКТ не должна быть менее 3 мес. В течение этого периода, традиционные режимы терапии острой фазы представлены парентеральным введением АКП (в/в нефракционированный гепарин (НФГ), подкожные инъекции низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса) в первые 5-10 дн., наслаивающиеся на или сменяющиеся антагонистами витамина К (АВК), которые подбирают до достижения терапевтического диапазона международного нормализованного отношения (МНО) 2,0-3,0 [4, 21, 24]. НМГ являются предпочтительными в сравнении с НФГ, так как их применение ассоциируется с меньшей частотой массивных кровотечений, более надёжным терапевтическим эффектом и меньшей вероятностью развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении [23].

Преимущества АКТ, включая предупреждение увеличения тромба, снижение частоты рецидива ВТЭ, гемодинамического коллапса и смерти, должны быть тщательно взвешены в сравнении с риском кровотечения для определения выбора АКП и длительности лечения (рис. 1) [2]. С целью определения риска рецидива ВТЭ и длительности АКТ тромбоэмболические события различают спровоцированные (транзиторные, вызванные какими-либо идентифицируемыми факторами) и неспровоцированные (при отсутствии любого идентифицируемого фактора риска развития ВТЭ) [23, 25].

До внедрения в практику прямых (или новых) оральных антикоагулянтов (ПОАК), ургентная терапия ЛЭ начиналась с парентерального введения антикоагулянтов, обычно НМГ, в качестве переходного лечения вместе с АВК, достигающие полной активности лишь спустя 5-7 дн. [15, 24]. В последнем руководстве ESC 2014г. по диагностике и лечению острой ЛЭ рекомендуется безотлагательное внутривенное введение НФГ больным высокого риска (с шоком или артериальной гипотензией, класс I, уровень доказательности C) [1]. Режим переходного лечения с помощью АВК достаточно эффективен и безопасен у больных с ЛЭ и ТГВ: 3-месячный уровень рецидивов ВТЭ в течение терапии АВК составляет 3,4 % (до 20 % у лиц, не получающих лечение) при частоте массивных кровотечений — 1,6 % [26]. Однако практическое применение терапии с помощью АВК проблематично, так как требует частого определения МНО и дробного подбора оптимальной дозировки для гарантированного нахождения препарата в эффективном терапевтическом диапазоне. Более того, существует множество взаимодействий между АВК и другими препаратами, включая аллопуринол, амиодарон, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, антибиотики и антиэпилептические средства, а также различные продукты, богатые витамином К, в частности брокколи, грейпфрут, цветная капуста и др. [15].

Несмотря на лечение с помощью АКТ, существенная часть выживших лиц после ТГВ или ЛЭ подвержены риску таких последствий, как посттромботический синдром (ПТС), рецидивирующий ТГВ или хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипер-

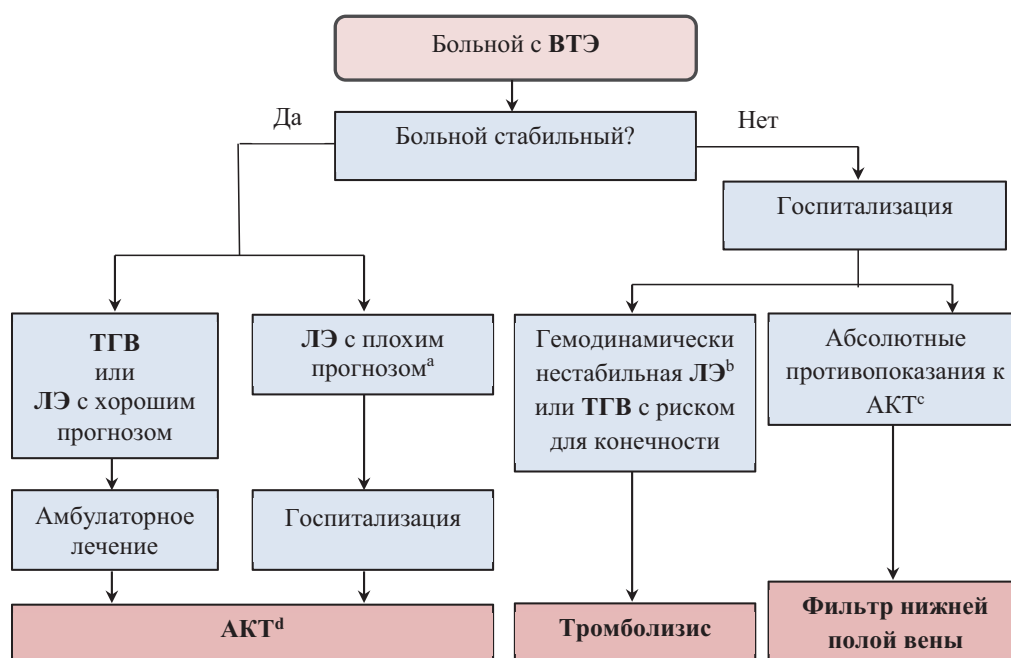


Рисунок 1. Подходы к изначальному лечению венозной тромбоэмболии

Обозначения: ВТЭ — венозная тромбоэмболия; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ЛЭ — легочная эмболия; АКТ — антикоагулянтная терапия; а — оценка риска 30-дн. смертности по PESI, sPEI или критериям Hestia; б — катетер-управляемый тромболизис при ТГВ или системный тромболизис при ЛЭ; в — активное кровотечение, высокий риск кровотечения или иные противопоказания к антикоагулянтной терапии; д — начать терапию с прямых антикоагулянтов (ривароксабан или апиксабан) либо изначально низкомолекулярные гепарины, затем сменить на дабигатран или эдоксабан. Модифицировано из T.Tritscher et al. [2].

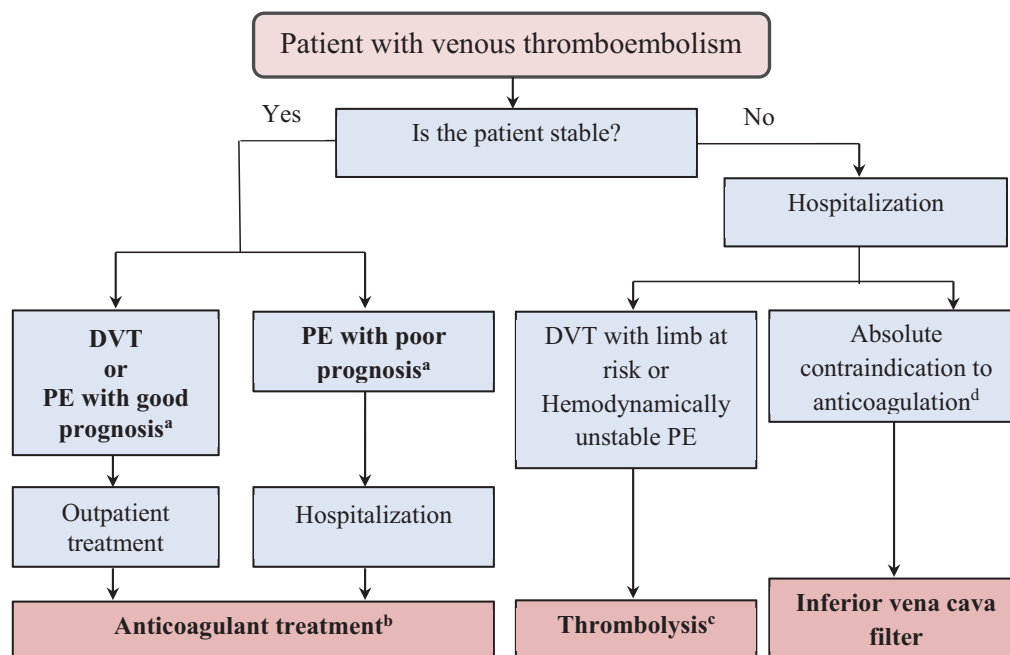


Figure 1. Approach to Initial Treatment of Venous Thromboembolism (Onset Through Days 5-10)

Notes: DVT, deep vein thrombosis; PE — pulmonary embolism. ^a — Assessment of 30-day mortality risk with the Pulmonary Embolism Severity Index score or its simplified version or the Hestia criteria. ^b — catheter-directed thrombolysis for DVT and systemic thrombolysis for PE. ^c — active bleeding, high risk of bleeding, or other contraindication to anticoagulant therapy. ^d — initiate treatment with direct oral anticoagulants (rivaroxaban or apixaban, or initial low molecular weight heparin followed by dabigatran or edoxaban). Modified from T.Tritscher et al. [2].

тензия (ХТЭЛГ). Осенью 2018г. Американское общество гематологов опубликовало рекомендации по ведению ВТЭ с помощью АКТ, которые представляют бесспорный интерес для практических врачей [27]. Рекомендации, предполагающие, что выбор антикоагулянта врачами уже сделан, касаются в основном вопросов подбора начальной дозировки АКП; межлекарственного взаимодействия; оценки МНО в непосредственной близости к больному; пересмотра срока повторного определения МНО; перехода на другой АКП; организованного обучения больных; улучшения соблюдения режима АКТ и др. [27]. Пациенты с провоцируемыми событиями, имеющие устранимую или подверженную излечению причину (например, иммобилизация после травм или операций), должны получать антикоагулянты на период 3 мес. [2, 23]. Больные, перенесшие первый неспровоцированный эпизод ВТЭ, относятся к высокому риску рецидива (10 % спустя 1 год и 30 % — 5 лет) и должны, таким образом, получить АКТ неопределенно долго, до достижения высокого риска геморрагических осложнений [28].

Прямые оральные антикоагулянты

Внедрение ПОАК в 2012г. существенно упростило проведение АКТ у больных с ВТЭ. ПОАК могут назначаться в фиксированных дозировках без необходимости в постоянном определении МНО и, кроме того, имеют меньше взаимодействий с другими ле-

карствами [29]. В настоящее время имеется 4 препарата для лечения ЛЭ: дабигатран (специфический ингибитор тромбина) и три блокатора фактора Ха: апиксабан, ривароксабан и эдоксабан (табл. 2) [4]. Кроме того, в США FDA одобрен бетриксабан — очередной ингибитор фактора Ха с очень низкой зависимостью от почечного клиренса (7-14%), но пока почти не изученный в лечении ЛЭ [15]. На сегодняшний день имеется одно крупное, международное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование (РКИ) по изучению эффективности и безопасности бетриксабана у больных для профилактики ВТЭ [30]. Применение бетриксабана продленной продолжительности (35-42 дн.) сопровождалось уменьшением событий, обусловленных ВТЭ, включая ЛЭ, без увеличения массивных кровотечений на основе модифицированного анализа всех пациентов, прошедших рандомизацию.

Разрешение на использование ПОАК в лечении ЛЭ было основано на результатах III фазы исследований изначальной терапии, так же как продленного лечения, которые продемонстрировали, что ПОАК также эффективны, как и традиционные препараты, но в отличие от последних, лечение ими ассоциировано с меньшей частотой массивных кровотечений (табл. 3) [31]. В первом мета-анализе частота рецидивов ВТЭ и ВТЭ-обусловленных смертей после 6 мес. составила 2,0 % у больных, получавших ПОАК и 2,2 % в группе больных, лечившихся АВК. Массивные кровотечения были отмечены у 1,1 % больных группы ПОАК и у 1,7 % больных — АВК. По сравнению с пациентами, получавших АВК, у больных,

Таблица 2. Прямые оральные антикоагулянты для лечения и вторичной профилактики венозной тромбоземболии
Table 2. Direct oral anticoagulant agents in the treatment and secondary prevention of VTE

	Доза и интервал/ Dosage and Interval			Не рекомендуются или противопоказаны/ Not recommended or contraindicated
	Изначальная фаза/ Initial Phase	Длительная фаза/ Long-Term Phase	Продленная фаза/ Extended Phase	
Ривароксабан/ Rivaroxaban	15 мг 2 р/сут. с едой в теч. 21 дня/ 15 mg twice a day with food for 21 days	20 мг 1 р/сут. с едой/ 20 mg once daily with food		<ul style="list-style-type: none">• КЛКр <30 мл/мин /CrCl <30 ml/min• Умеренное или тяжелое поражение печени (В и С по Чайлд — Пью) или заболевание печени с коагулопатией/ Moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B and C), or hepatic disease associated with coagulopathy• Одновременное комбинированное лечение индукторами или мощными ингибиторами Pgp и CYP3A4/ Concomitant use of combined P-gp and strong CYP3A4 inhibitors or inducers
Дабигатрана этексилат/ Dabigatran etexilate	Перед назначением дабигатрана должна изначально проводиться парентеральная АКТ в теч. 5-10 дней/ Initial therapy with parenteral anticoagulation for 5–10 days should precede administration of dabigatran etexilate	150 мг/сут. в 2 приёма/ 150 mg twice daily		<ul style="list-style-type: none">• КЛКр <30 мл/мин/CrCl <30 ml/min• Одновременный приём ингибиторов P-gp у больных с КЛКр <50 мл/мин/ Concomitant treatment with P-gp inhibitors in patients with CrCl <50 ml/min• Одновременное лечение индукторами Pgp (напр., рифампицин)/ Concomitant treatment with P-gp inducers (i.e., rifampin)
Апиксабан/ Arixaban	10 мг 2 р/сут в теч. 7 дней/ 10 mg twice a day for 7 days	5 мг 2 р/сут/ 5 mg twice daily	2,5 мг 2 р/сут спустя как минимум 6 мес. терапии/ 2.5 mg twice daily after at least 6 months of treatment	<ul style="list-style-type: none">• КЛКр <15 мл/мин/CrCl <15 ml/min• Тяжелое поражение печени (С по Чайлд — Пью) или заболевание печени с коагулопатией/ Severe hepatic impairment (Child-Pugh C), or hepatic disease associated with coagulopathy• Мощные двойные ингибиторы или индукторы CYP3A4 и Pgp/ Strong dual inhibitors or inducers of CYP3A4 and P-gp
Эдоксабан/ Edoxaban	Перед назначением эдоксабана должна изначально проводиться парентеральная АКТ в теч. 5-10 дней/ Initial therapy with parenteral anticoagulation for 5–10 days should precede administration of edoxaban	60 мг 1 р/сут 30 мг 1 р/сут может обсуждаться у больных с ≥ 1 из следующих факторов: КЛКр 15-50 мл/мин; масса тела ≤60 кг; одновременный приём ингибиторов P-рг, циклоспорина, дронедарона, эритромицина или кетоконазола/ 60 mg once daily 30 mg once daily can be considered in patients with ≥ 1 of the following factors: CrCl 15–50 ml/min; body weight ≤60 kg; concomitant use of P-gp inhibitors, cyclosporin, dronedarone, erythromycin, or ketoconazole		<ul style="list-style-type: none">• КЛКр <15 мл/мин/CrCl <15 ml/min• Умеренное или тяжелое поражение печени (В и С по Чайлд — Пью) или заболевание печени с коагулопатией/ Moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh B and C), or hepatic disease associated with coagulopathy• Сопутствующая терапия рифампицином/ Concomitant treatment with rifampin

Примечания: КЛКр — клиренс креатинина; Pgp — P-гликопротеин; CYP3A4 — цитохром P450-3A4; АКТ — антикоагулянтная терапия. Адаптировано из S.V. Konstantinides et al. [4]
Note: CrCl — creatinine clearance; CYP3A4 — cytochrome P450-3A4; EMA — European Medicines Agency; FDA — Food and Drug Administration; NSAID — nonsteroidal antiinflammatory drug(s); P-gp — P-glycoprotein; VTE — venous thromboembolism. Adapted from S.V. Konstantinides et al. [4]

принимавших ПОАК, отмечено существенное уменьшение (на 62 %) массивных кровотечений в критическом месте (например, головной мозг или перикард), а также интракраниальных кровотечений (на 61 %), как в целом — фатальных геморрагий (на 64 %) [32]. На основании полученных результатов и практических преимуществ ПОАК (фиксированная дозировка, оральная приём, отсутствие необ-

ходимости мониторинга), недавние рекомендации Американской коллегии торакальных врачей включили применение именно ПОАК, а не АВК, у больных с ЛЭ, не имеющих активного онкологического заболевания [28]. Использование антагонистов фактора Ха и прямых ингибиторов тромбина вероятно будет увеличиваться по мере их добавления в общие рекомендации в качестве терапии первой линии.

Таблица 3. Обзор III фаз исследований по оценке прямых оральных антикоагулянтов в лечении острой венозной тромбоземболии

Table 3. Overview of phase III trials using DOACs for the treatment of acute VTE

Исследо- вание/ Trial	Сравниваемые препараты/ Intervention	Продолжитель- ность исследо- вания; кол-во пациентов/ Study duration; number of patients	Дизайн исследо- вания/ Study design	Эффективность лечения/ Efficacy outcome	Безопасность лечения/ Safety outcome
Дабигатран/ Dabigatran					
RE-COVER [35]	Дабигатран ^a и варфарин ^a Dabigatran ^a versus warfarin ^a	6 мес.; 2539 больных с острой ВТЭ/ 6 months; 2539 patients with acute VTE	Двойное слепое/ Double blind	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,4 % для дабигатрана и 2,1 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.4 % for dabigatran versus 2.1 % for warfarin	Массивное кровотечение: 1,6 % для дабигатрана и 1,9 % для варфарина/ Major bleeding: 1.6 % for dabigatran versus 1.9 % for warfarin
RE-COVER II [36]	Дабигатран ^a и варфарин ^a Dabigatran ^a versus warfarin ^a	6 мес.; 2589 больных с острой ВТЭ/ 6 months; 2589 patients with acute VTE	Двойное слепое/ Double blind	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,3 % для дабигатрана и 2,2 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.3 % for dabigatran versus 2.2 % for warfarin	Массивное кровотечение: 1,2 % для дабигатрана и 1,7 % для варфарина/ Major bleeding: 15 patients for dabigatran versus 22 patients for warfarin
Ривароксабан/ Rivaroxaban					
EINSTEIN- DVT [37]	Ривароксабан и варфарин ^a Rivaroxaban versus warfarin ^a	3-12 мес.; 3449 больных с острым ТГВ/ 3–12 months; 3449 patients with acute DVT	Открытое/ Open label	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,1 % для ривароксабана и 3,0 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.1 % for rivaroxaban versus 3.0 % for warfarin	Массивное кровотечение или НКЗК: 8,1 % для ривароксабана и 8,1 % для варфарина/ Major bleeding or CRNM bleeding: 8.1 % for rivaroxaban versus 8.1 % for warfarin
EINSTEIN- PE [38]	Ривароксабан и варфарин ^a Rivaroxaban versus warfarin ^a	3-12 мес.; 4832 больных с острой ЛЭ с или без ТГВ/ 3–12 months; 4,832 patients with acute PE with or without DVT	Открытое/ Open label	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,1 % для ривароксабана и 1,8 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.1 % for rivaroxaban versus 1.8 % for warfarin	Массивное кровотечение или НКЗК: 10,3 % для ривароксабана и 11,4 % для варфарина/ Massive bleeding or CRNM bleeding: 10.3 % for rivaroxaban versus 11.4 % for warfarin
Апиксабан/ Apixaban					
AMPLIFY [39]	Апиксабан и варфарин ^a Apixaban versus warfarin ^a	6 мес.; 5395 больных с острым ТГВ и/или ЛЭ/ 6 months; 5395 patients with acute DVT and/or PE	Двойное слепое/ Double blind	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 2,3 % для апиксабана и 2,7 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 2.3 % for apixaban versus 2.7 % for warfarin	Массивное кровотечение: 0,6 % для апиксабана и 1,8 % для варфарина/ Massive bleeding: 0.6 % for apixaban versus 1.8 % for warfarin
Эдоксабан/ Edoxaban					
Hokusai- VTE [40]	Эдоксабан в сочетании с НМГ и НФГ или НМГ с варфарином/ Edoxaban combined with LMWH versus UFH or LMWH with warfarin	3-12 мес.; 8240 больных с острым ТГВ и/или ЛЭ/ 3–12 months; 8240 patients with acute DVT and/or PE	Двойное слепое/ Double blind	Рецидивирующая ВТЭ или смертельная ЛЭ: 3,2 % для эдоксабана и 3,5 % для варфарина/ Recurrent VTE or fatal PE: 3.2 % for edoxaban versus 3.5 % for warfarin	Массивное кровотечение или НКЗК: 8,5 % для эдоксабана и 10,3 % для варфарина/ Massive bleeding or CRNM bleeding: 8.5 % for edoxaban versus 10.3 % for warfarin

Примечания: В исследованиях интенсивная терапия дабигатраном (2 р/сут) и эдоксабаном (1 р/сут) начиналась после как минимум 5-дн. периода терапевтических доз НМГ, за которым следовала постоянная доза этих препаратов, тогда как апиксабан (2 р/сут) и ривароксабан (1 р/сут) применялись сначала в более высоких дозах (на протяжении 7 дн. для апиксабана и 21 дн. для ривароксабана), а затем следовал постоянный приём более низких доз. НКЗК — немассивное клинически значимое кровотечение; ТГВ — тромбоз глубоких вен; НМГ — низкомолекулярный гепарин; ЛЭ — легочная эмболия; НФГ — нефракционированный гепарин; ВТЭ — венозная тромбоземболия. ^a – в сочетании с эноксапарином. Адаптирована из M.V. Huisman et al. [15]

Note: In the trials, dabigatran (twice a day) and edoxaban (once a day) in intensive regimen were started after a minimum 5-day period of therapeutic dose of LMWH, which was followed by a direct oral anticoagulant (DOAC) in a fixed dose for both drugs, whereas apixaban (twice a day) and rivaroxaban (once a day) were given in a higher loading dose (for 7 days for apixaban and for 21 days for rivaroxaban) followed by a lower fixed dose. CRNM — clinical-relevant non-major; DVT — deep-vein thrombosis; LMWH — low-molecular-weight heparin; PE — pulmonary embolism; UFH — unfractionated heparin; VTE — venous thromboembolism. ^a — Combined with enoxaparin. Adapted from M.V. Huisman et al. [15].

Несмотря на преимущества ПОАК над АВК, существуют подгруппы больных с ЛЭ, назначение которым АВК является предпочтительным [33]. Во-первых, это больные, страдающие терминальной стадией почечной недостаточности или с клиренсом креатинина <30 мл/л, поскольку большинство ПОАК и НМГ элиминируются, в основном, через почки [2, 23]. Во-вторых, для некоторых больных, не соблюдающих режим приёма препарата, необходимость серийного измерения МНО выступает в своеобразной роли «гаранта» приёма АВК. В-третьих, необеспеченность некоторых пациентов страховыми покрытиями при приёме ПОАК, так как АВК в основном дешёвые препараты и покрываются страховыми программами. Наконец, АВК предпочтительны у больных с антифосфолипидным синдромом [23, 33].

На это время практически отсутствуют данные прямого сравнительного анализа отдельных препаратов группы ПОАК и выбор одного из них основывается на различии терапевтических режимов, характеристиках пациента и его предпочтениях [23]. Хотя в начале 2019г. появились результаты сравнительного анализа апиксабана и ривароксабана, назначенных с целью профилактики повторных эпизодов ВТЭ [34]. Общая частота рецидивов ВТЭ в группе, получавших апиксабан, составила 3 на 100 человек-лет, а в группе ривароксабана — 7 на 100 человек-лет. Частота массивных кровотечений была 3 на 100 человек-лет в группе апиксабана и 6 на 100 человек-лет — в группе ривароксабана. При применении мультивариантной регрессионной модели Кокса, использование апиксабана по сравнению с ривароксабаном ассоциировалось со сниженным риском повторных эпизодов ВТЭ (ОР 0,37, 95 %, ДИ 0,24-0,55; $p<0,0001$) и массивных геморрагических событий (0,54 [0,37–0,82]; $p=0,0031$) [34].

ПОАК стараются не назначать при одновременном использовании ингибиторов или индукторов цитохрома P450 3A4 (табл. 2), включая антимиотики группы азолов (напр., кетоконазол), некоторые ингибиторы протеазы, используемые при лечении ВИЧ (напр., ритонавир) и антиэпилептические средства (в частности, фенитоин и карбамазепин), так эти препараты могут влиять на сывороточную концентрацию ПОАК [2].

Выбор — начинать или нет терапию ПОАК у больного с ЛЭ в острой фазе — определяется клинической ситуацией и наличием коморбидности. Пациентам высокого риска с гемодинамической нестабильностью, обычно вводят НФГ или НМГ, а также допускается начать лечения ПОАК до стабилизации гемодинамических параметров [1]. Лишь больным с тяжёлым поражением почек, определяемому по клиренсу креатинина <15 мл/мин¹ для апиксабана, ривароксабана, эдоксабана и <30 мл/мин¹ для дабигатрана, а также с тяжёлым нарушением функции печени не следует назначать ПОАК. Более того, ПОАК про-

тивопоказаны беременным и кормящим матерям в связи с тем, что все препараты этой группы проникают через плаценту и в грудное молоко, а данные о безопасности у этих категорий больных отсутствуют [15]. Учитывая нехватку данных о безопасности применения ПОАК у больных с антифосфолипидным синдромом и артериальным тромбозом, эти препараты также не следует применять у вышеуказанных групп пациентов. И, наконец, больные весом >120 кг должны быть исключены из режима лечения ПОАК из-за недостаточных сведений об эффективности препаратов у людей с увеличенной массой тела [41]. Анализируя проспективно опыт назначения ПОАК по данным мультицентрового Регистра Франции (2012-2017), R. Chopard et al. [24] отметили широкое применение этой группы антикоагулянтов (у $>70\%$ больных острой ЛЭ), особенно после того, как ПОАК стали доступны на рынке. Среди факторов, ограничивающих назначение ПОАК врачами, исследователи отмечают активный рак и нарушение функции почек у больных.

Профилактика и лечение геморрагических осложнений во время антикоагулянтной терапии

Больные с ВТЭ, получающие АКТ, отличаются от других категорий пациентов, находящихся на лечении АКП (в частности, с фибрилляцией предсердий), редким одновременным назначением антитромбоцитарных препаратов, более высокой частотой сопутствующей онкологической патологии, а также интенсивным режимом АКТ в начале лечения [42]. До назначения АКП должна быть тщательно собрана вся доступная информация о больном, в частности: 1. Принимает ли пациент АКП в настоящее время? 2. Когда препарат применялся в последний раз и в какой дозировке? 3. Принимает ли больной аспирин либо иной препарат, ингибирующий функцию тромбоцитов? 4. Имеется ли у больного заболевание почек?

Основные лечебные мероприятия при развитии антикоагулянт-ассоциированных геморрагических осложнений совпадают с теми же принципами, на которых основывается ведение больных с кровотечениями другой этиологии (рис. 2).

Незамедлительные действия для прекращения или замедления кровотечения включают локальный гемостаз (компрессия доступной кровоточащей артерии, тампонада носовой полости, установка внутрипищеводного зонда Sengstaken-Blakemore для купирования кровотечения из вен пищевода и др.) и снижение последствий потери крови (кислород, внутривенное введение жидкостей, гемодинамическая поддержка, переливание крови) [42].

Транексамовую кислоту (в РФ: Транексам®) следует применять при кровотечении, обусловленном трав-

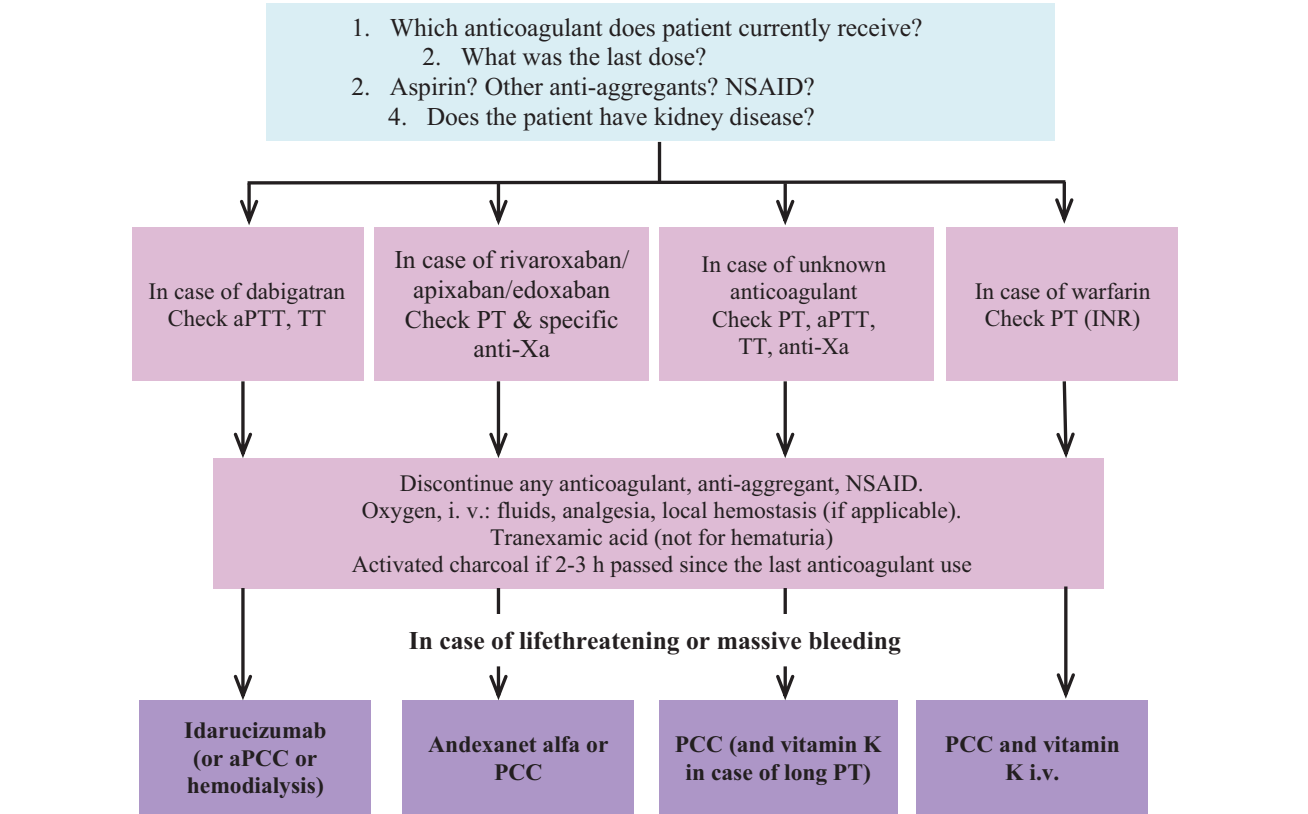


Figure 2. Algorithm for management of anticoagulant associated massive bleeding

Note: NSAID — nonsteroid anti-inflammatory drug; aPTT — activated partial thromboplastin time; TT — thrombin time; PT — prothrombin time; aPCC — activated prothrombin complex concentrate; PCC — prothrombin (plasma) complex concentrate; i. v. — intravenous. Adapted from S.Piran and S.Schulman [42]

мой или оперативным вмешательством [43]. Этот эффективный гемостатический препарат противопоказан при гематурии из-за риска образования тромбов в мочеточнике и развития гидронефроза. Лечение любыми антитромбоцитарными, нестероидными противовоспалительными или АКП должно быть приостановлено [42]. Активированный уголь усиливает элиминацию ПОАК и, таким образом, может применяться в течение нескольких часов в случае, если кровотечение вызвано передозировкой антикоагулянтами или их случайным приёмом. Оценка уровня антикоагулянтного эффекта является полезным и необходимым методом для оптимального ведения больных с геморрагическими осложнениями. В некоторых случаях, приём препарата может быть приостановлен на несколько дней до исчезновения антикоагулянтного эффекта и лечение должно быть направлено на устранение кровотечения из источника. При ожидании прекращения антикоагулянтного эффекта необходимо помнить значения периодов полувыведения основных АКП (табл. 4) [42].

С другой стороны, если у больного развилось острое поражение почек, то происходит существенная задержка элиминации любого ПОАК. В случае, если больной принимал АВК, быстрая и точная оценка возможна благодаря измерению МНО в непосредственной близости больного. Для пациентов, принимавших ПОАК, глобальная оценка таких параметров как тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПТВ) или активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) могут, в лучшем случае, дать грубую оценку эффекта, но меньше для аликсабана и эдоксабана, чем для дабигатрана (с ТВ или АЧТВ) или ривароксабаном (с ПТВ), как было недавно продемонстрировано в обзоре [44]. В то время, как ТВ является довольно чувствительным маркером и сможет определить содержание дабигатрана в низких концентрациях, этот показатель не способен отличить содержание антикоагулянта в клинически приемлемых или токсических уровнях. Показатели АЧТВ для дабигатрана и ПТВ для ривароксабана в терапевтических дозах обычно удлинены, но их чувствительность, как правило, варьирует в зависимости от используемых реагентов.

Таблица 4. Стратегия нейтрализации основных антикоагулянтных препаратов
Table 4. Reversal strategies for different anticoagulants

Антикоагулянт/ Anticoagulant type	Время полу- выведения, час/ Half-life, h	Путь элиминации/ Route of elimination	Способ нейтрализации/ Reversal strategy
АВК/ Vitamin K antagonist	20-60 (варфарин/ warfarin)	Печеночный метаболизм; метаболиты элиминируются, в основном, с мочой/ Liver metabolism; metabolites are primarily eliminated in the urine (warfarin)	Витамин К, КПК, плазма/ Vitamin K, PCC, plasma
НФГ/ UFH	1-2	В терапевтической дозе: печёночная элиминация. Очень высокие дозы: возможно участие почек/ Therapeutic hepatic; nonrenal elimination; very high doses: possible renal contribution	Протамина сульфат/ Protamine sulfate
НМГ/ LMWH	3-7	Почки/ Renal	Протамина сульфат: частично нейтрализует рфVIIa: при жизнеугрожающем кровотечении/ Protamine sulfate: partial reversal; rFVIIa: life-threatening bleeding
Фондапаринукс/ Fondaparinux	17-21	Почки/ Renal	рфVIIa (высокие дозы 90 мкг/кг): при жизнеугрожающем кровотечении/ rFVIIa (high dose, 90 mcg/kg): lifethreatening bleeding
Дабигатран/ Dabigatran	12-17	Почки/ Renal (80%)	Идаруцизумаб, АКПК/ Idarucizumab, aPCC
Аликсабан/ Arixaban	8-15	Почки/ Renal (25%)	КПК-4Ф, андексанет альфа/ 4F-PCC, andexanet alfa
Бетриксабан/ Betrixaban	19-27	Почки/ Renal (11%)	КПК-4Ф, андексанет альфа/ 4F-PCC, andexanet alfa
Эдоксабан/ Edoxaban	9-11	Почки/ Renal (35%)	КПК-4Ф, андексанет альфа/ 4F-PCC, andexanet alfa
Ривароксабан/ Rivaroxaban	9-13	Почки/ Renal (66%)	КПК-4Ф, андексанет альфа/ 4F-PCC, andexanet alfa

Примечания: АВК — антагонисты витамина К; НФГ — нефракционированный гепарин; НМГ — низкомолекулярный гепарин; КПК — концентрат протромбинового комплекса; рфVIIa — рекомбинантный активированный фактор VII; АКПК — активированный концентрат протромбинового комплекса; КПК-4Ф — 4-факторный концентрат протромбинового комплекса. Адаптировано из S.Piran и S.Schulman [42]
Note: UFH — unfractionated heparin; LMWH — low-molecular-weight heparin; 4F-PCC — 4 factor prothrombin complex concentrate; ECA — ecarin chromogenic assay.
Adapted from S.Piran и S.Schulman [42].

Клинические данные антикоагулянтной терапии при злокачественных новообразованиях

Считается, что больные со злокачественными новообразованиями, имевшие в анамнезе хотя бы один эпизод ВТЭ, должны получать АКТ до тех пор, пока основное заболевание находится в активной стадии или проводится активная противоопухолевая терапия [23].

НМГ считается стандартом в лечении ВТЭ, ассоциированной с опухолевым процессом [45]. Подтверждающие данные о преимуществах НМГ над АВК получены в двух крупных РКИ. В начальном изучении 676 онкологических больных с острыми эпизодами ВТЭ, 6-мес. лечение дальтепарином существенно снизило частоту (на 52 %) рецидивов ВТЭ без влияния на уровни массивного кровотечения или смертности по сравнению с АВК [46]. Несколько позже было отмечено у 900 онкобольных с острой ВТЭ, что лечение тинзапарином в сравнении с варфарином сопровождалось незначительным снижением риска повторных событий ВТЭ (7,6 % и 10,5 %; $p=0,07$), не влияло на показатели массивного кровотечения или смертности и существенно уменьшало частоту немассивных кровотечений (10,9 % и 15,3 %; $p=0,004$) [47].

Появились результаты прямого сравнительного исследования ПОАК и НМГ. Исследование Hokusai-VTE-Cancer было открытым РКИ, посвященным изучению за период 6 и 12 мес. эффективности ежедневного приёма орального ингибитора Ха эдоксабана в сравнении с дальтепарином при симптомных или случайных эпизодах ВТЭ у 1050 онкобольных [48]. Эдоксабан оказался не хуже дальтепарина в отношении совокупных рецидивов ВТЭ и массивных кровотечений (12,8 % и 13,5 %). Частота рецидивов ВТЭ уменьшалась при приёме эдоксабана по сравнению с дальтепарином (7,9 % и 11,3 %), но возрастало количество случаев массивных кровотечений (6,9 % и 4,0 %) за счёт более высокого уровня геморрагических осложнений у больных с опухолями желудочно-кишечного тракта (13,2 % и 2,4 %) [48]. В открытом РКИ 406 пациентов с онкологическими заболеваниями лечение ВТЭ в течение 6 мес. показало, что ривароксабан по сравнению с дальтепарином снижал риск рецидивов ВТЭ (4 % и 11 %), но увеличивал риск клинически значимого немассивного кровотечения (13 % и 2 %) [49].

Полученные данные, включая Hokusai-VTE-Cancer, свидетельствуют, что ПОАК могут быть более эффективными, чем НМГ для предотвращения рецидивов ВТЭ у больных со злокачественными новообразованиями, хотя и за счёт увеличенного риска массивных кровотечений в сравнении с больными, получающими НМГ [50, 51]. Поэтому рекомендации Международного Общества по Тромбозу и Гемостазу 2018г. предлагают использовать ПОАК для лечения онкобольных с ВТЭ и низким риском кровотечения

с обсуждением НМГ в качестве эффективной альтернативы. У больных же с высоким риском геморрагических осложнений применение НМГ остаётся предпочтительной терапией [52].

В настоящее время продолжают клинические исследования, посвященные сравнительной оценке ПОАК и НМГ при лечении ВТЭ, которые должны предоставить дополнительные данные о комплексной эффективности и безопасности лекарственных специфических и класс-специфических эффектов ПОАК, применяемых у онкобольных.

Реперфузионная терапия

Несмотря на то, что базовой терапией острой ЛЭ является АКТ, у больных с массивной или субмассивной ЛЭ следует рассматривать проведение более агрессивного лечения, включая тромболизис (или фибринолиз), катетерную или хирургическую эмболизацию [53]. Реперфузионная терапия острой ЛЭ включает индукцию СТЛ с помощью внутривенно вводимых тромболитических агентов для восстановления кровотока [45].

Системный тромболизис

Решение о применении тромболитической терапии при острой ЛЭ должно быть основано на результатах тщательного расчёта «риска-пользы» для каждого больного [53]. Современные руководства рекомендуют немедленное начало реперфузионной терапии у больных с ЛЭ высокого риска (массивная эмболия, класс I, уровень доказательности В) в том случае, если нет абсолютных и относительных противопоказаний для её проведения [1, 8, 28, 54]. Эти рекомендации в основном базируются на малых исследованиях, которые продемонстрировали быстрое улучшение суррогатных гемодинамических параметров (соотношение конечно-диастолических размеров правого и левого желудочка) после тромболизиса [55] и подкреплены эпидемиологическими данными [56].

Фибринолитические препараты являются ферментами, конвертирующими нативный, циркулирующий плазминоген в плазмин, и представлены тремя основными классами: тканевые активаторы плазминогена (tPA), стрептокиназа и урокиназа [57]. В свою очередь, тканевые активаторы плазминогена включают альтеплазу, ретеплазу и тенектеплазу. И если гепарин вызывает пассивное уменьшение размеров тромба, то тромболитики ускоряют процесс гидролиза фибриновых молекул [8, 57].

Тромболитическая терапия острой ЛЭ быстрее восстанавливает легочную перфузию, чем изолированная АКТ [1, 58]. Ранняя ликвидация легочной обструкции приводит к быстрому снижению давления и сопротивления в легочной артерии с одновременным улучшением функции правого желудочка [59].

Однако гемодинамические преимущества тромболитического средства ограничены сроком в несколько дней; у выживших лиц не отмечается выраженной разницы на конец первой недели [60].

В небольшом проспективном исследовании исхода пациентов с массивной ЛЭ применение СТЛ (стрептокиназы) продемонстрировало снижение смертности больных по сравнению с группой, получавших лишь гепарин [61]. Кроме того, отмечено, что СТЛ снижает риск развития ХТЭЛГ и улучшает качество жизни [62]. Проведенный мета-анализ показал, что системная тромболитическая терапия также уменьшает смертность у пациентов с субмассивной ЛЭ (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,25-0,92) [63]. Однако такие результаты достигаются с риском существенных геморрагических осложнений (ОР 2,94; 95 % ДИ 1,95-4,36), включая внутримозговые кровоизлияния (ОР 3,18; 95 % ДИ 1,25-8,11). Примечательно, что применение СТЛ у больных, перенесших внезапную остановку сердца вследствие ЛЭ и не подвергавшихся шоковым разрядам, поступивших в клиники до остановки сердца, также ассоциировалось с улучшенной выживаемостью [64]. Максимально благоприятный эффект наблюдается, если лечение начато в первые 48 час после проявления симптомов, однако СТЛ может быть приемлемым среди больных с длительностью симптомов 6-14 дн. [1]. По данным исследования M. Zuin et al. [65] СТЛ, применявшийся в течение первых 8,5 ч. после появления симптомов, ассоциировался с уменьшением 30-дн. смертности среди больных ЛЭ высокого риска по сравнению с больными, которым тромболитическая терапия назначалась позже 8,5 ч. Дозировки введения основных тромбо-

литических средств, применяемых для лечения ЛЭ, представлены в таблице 5 [66].

Мета-анализ, охвативший 15 исследований с общим количеством больных 2057 чел., показал, что фибринолиз понижал общую смертность (ОР 0,59; 95 % ДИ: 0,36-0,96) и способствовал существенному снижению комбинированного конечного показателя смерти или интенсификации лечения (ОР 0,34; 95 % ДИ: 0,22-0,53), смертности, обусловленной ЛЭ (ОР 0,29; 95 % ДИ: 0,14-0,60), и рецидива ЛЭ (ОР 0,50; 95 % ДИ: 0,27-0,94) [55]. Однако благоприятные эффекты СТЛ отмечены наряду с увеличенным риском массивных геморрагических событий (ОР 2,94; 95 % ДИ: 1,95-4,36), интракраниальных и фатальных кровотечений (ОР 3,18; 95 % ДИ: 1,25-8,11).

Следует отметить, что интерпретация результатов мета-анализов должна происходить с особой осторожностью, учитывая выраженную гетерогенность: 1. Объема исследования и критериев отбора больных (оценка тяжести ЛЭ); 2. Фибринолитических препаратов, их дозировок, режимов тестирования и 3. Режимов применения фибринолитиков и длительности лечения [4]. Эти различия могут стать ещё более выраженными и даже критическими, если анализируются вместе исследования с полными и уменьшенными дозами фибринолитиков, а также способа применения препаратов (системно или локально вводимые) [63]. В таблице 6 представлены основные исследования, посвященные результатам применения тромболитических препаратов у больных с острой ЛЭ [15].

Пациенты высокого риска с гемодинамической нестабильностью представляют лишь меньшинство

Таблица 5. Основные тромболитические режимы в лечении массивной легочной эмболии
Table 5. Thrombolytic agents and doses for high-risk pulmonary embolism

Тромболитический препарат/ Agent	Режим введения в течение 12-24 ч./ Infusion treatment 12-24 h	Короткий режим введения/ Short infusion treatment
Урокиназа (активатор плазминогена)/ Urokinase (plasminogen activator)	4400 МЕ/кг (болюс/30 мин) + 4400 МЕ/кг/час в течение 12-24 ч./ 4400 IU/kg (bolus/30 min) + 4400 IU/kg per hour 12-24 h	3 млн. МЕ/2 ч./ 3 million IU/2 h
Стрептокиназа (полипептид, получаемый из культуры β-гемолитического стрептококка, переводит плазминоген в плазмин)/ Streptokinase (polypeptide derived from cultures of beta-hemolytic streptococci, binds to plasminogen and converts it to plasmin)	250000 МЕ (болюс/15 мин) + 100000 МЕ/час в течение 12-24 ч./ 250000 IU (bolus/15 min) + 100000 IU/h per hour 12-24 h	1,5 млн. МЕ/2 ч./ 1,5 million IU/2 h
Тенектеплаза (рекомбинантный активатор плазминогена)/ Tenecteplase (binds to fibrin, increasing affinity for plasmin)	Не предусмотрено/ Not applicable	30-50 мг болюсом, с коррекцией по весу (5 мг на каждые 10 кг, с 60 до 90 кг)/ 30-50 mg in bolus, adjusted by weight (5 mg for each 10 kg, from 60 to 90 kg)
Альтеплаза (рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена)/ Alteplase (binds to fibrin, increasing affinity for plasmin)	Не предусмотрено/ Not applicable	100 мг/2 ч. (10 мг болюсом, 50 мг в первый час и 40 мг во второй час)/ 100 mg in 2 h (10 mg in bolus, 50 mg in the first hour, and 40 mg in the second hour)

Примечание: МЕ — международные единицы. Модифицирована из C.J.C.S. Fernandes et al. [66]
Примечание: IU — international unit. Modified from C.J.C.S. Fernandes et al. [66]

Таблица 6. Результаты исследований применения тромболитических препаратов у пациентов с острой легочной эмболией

Table 6. Prospective trials and cohort studies investigating thrombolytic agents and regimens in patients with acute PE

Исследо- вание/ Reference and/or trial	Категория больных/ Population	Группы/ Groups	Исход/ Outcome	Период оценки ис- хода/ Time of outcome assessment	Группа тромбо- лизиса/ Throm- bolysis group	Группа контро- ля/ Control group	Р-значе- ние/ P-value
PEITHO [8, 67]	Промежу- точный риск ЛЭ/ Intermedia- terisk PE (n=1005)	Тенектеплаза с АКТ и только АКТ/ Tenecteplase plus anticoagulation versus anticoagulation only	Смерть или гемодинамический коллапс/ Death or haemodynamic collapse	7 дн./ 7 days	2,6%	5,6%	0,02
			ХТАГ/ СТЕРН	38 мес./ 38 months	2,1%	3,2%	H3/ NS
			НУНА III-IV	38 мес./ 38 months	12%	10,9%	H3/ NS
			ЭхоКГ признаки дисфункции ПЖ/ Echo parameters of RV dysfunction	38 мес./ 38 months	–	–	H3/ NS
TOPCOAT [68]	Промежу- точный риск ЛЭ/ Intermedia- terisk PE (n=83)	Тенектеплаза с АКТ и только АКТ/ Tenecteplase plus anticoagulation versus anticoagulation only	Смерть/ Death	38 мес./ 38 months	20,3%	18,0%	H3/ NS
			НУНА III-IV	90 дн./ 90 days	5,4%	20,5%	H3/ NS
			Дилатация или гипокинез ПЖ/ RV dilatation or hypokinesis	90 дн./ 90 days	33,3%	37,8%	H3/ NS
			6-минутная дистанция ходьбы <330 м/ 6-minute walking distance <330m	90 дн./ 90 days	16%	28%	H3/ NS
TIPES [60]	Промежу- точный риск ЛЭ/ Intermedia- terisk PE (n=58)	Тенектеплаза с АКТ и только АКТ/ Tenecteplase plus anticoagulation versus anticoagulation only	Уменьшение соотношения ПЖ/ЛЖ, среднее/ Reduction of RV/LV ratio, mean (s.e.)	24 ч/ 24 hours	0,31	0,10	H3/ NS
			Гипокинезия свободной стенки ПЖ/ Hypokinesia of the RV free wall (s.e.)	7 дн./ 7 days	0,47	0,34	H3/ NS
MAPPET-3 [69]	Промежу- точный риск ЛЭ/ Intermedia- terisk PE (n=256)	Альтеплаза с АКТ и только АКТ/ Alteplase plus anticoagulation versus anticoagulation only	Смерть или гемодинамический коллапс/ Death or haemodynamic collapse	30 дн./ 30 days	11%	24,6%	0,006
			Смерть/ Death	30 дн./ 30 days	3,4%	2,2%	H3/ NS
MOPETT [70]	«Умеренная ЛЭ»/ «Moderate PE» (n=124)	Половинная доза tPA и только АКТ/ Half-dose tPA plus anticoagulation versus anticoagulation only	сДЛА (мм рт.ст.), среднее/ sPAP (mmHg), mean (s.d.)	6 мес./ 6 months	31	49	<0,001
			сДЛА (мм рт.ст.), среднее/ sPAP (mmHg), mean (s.d.)	28 мес./ 28 months	28	43	<0,001
			Смерть/ Death	28 мес./ 28 months	1,6%	5,0%	H3/ NS

Примечания: ХТАГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, H3 — незначимая, ЛЭ — легочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, сДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ССТК — систолическое смещение трикуспидального кольца, tPA — тканевой активатор плазминогена, АКТ — антикоагулянтная терапия
Note: СТЕРН — chronic thromboembolic pulmonary hypertension; MAPPETT-3 — Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial; MOPETT — Moderate Pulmonary Embolism Treated with Thrombolysis; NS — not significant; НУНА — New York Heart Association; PE — pulmonary embolism; PEITHO — Pulmonary Embolism Thrombolysis; RV — right ventricular; RV/LV ratio — right-to-left ventricular diameter ratio; SEATTLE II — Submassive and Massive Pulmonary Embolism Treatment with Ultrasound Accelerated Thrombolysis Therapy; sPAP — systolic pulmonary artery pressure; TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion; TIPES — Tenecteplase Italian Pulmonary Embolism Study; TOPCOAT — Tenecteplase or Placebo: Cardiopulmonary Outcomes at Three Months; tPA — tissue-type plasminogen activator. Adapted from M.V. Huisman et al. [15]

всех больных с ЛЭ (около 5%). В свою очередь, гемодинамически стабильные больные составляют намного большую группу (>95%) [51, 66, 67], у которых применение СТЛ в стандартных дозировках связано с ожиданием благоприятных гемодинамических и клинических эффектов [55, 71, 72]. У больных с острой ЛЭ высокого риска, вероятность смерти высока, что облегчает принятие решения в пользу проведения СТЛ, по сравнению с пациентами, являющимися гемодинамически стабильными [58]. Летальность гемодинамически нестабильных больных варьирует от 35 до 58% [12, 69].

Перед проведением СТЛ необходимо убедиться, что у больного отсутствуют относительные или абсолютные противопоказания, представленные в Руководстве ESC по диагностике и лечению острой ЛЭ 2014г. [1] и модифицированные H.U. Virk et al. [58] (табл. 7). Абсолютные противопоказания к проведению СТЛ могут стать относительными у больных в момент наступления жизнеугрожающего состояния ЛЭ высокого риска. В целом, до 2/3 пациентов с острой ЛЭ не получают тромболитическую терапию вследствие различных противопоказаний [58]. Учитывая часто решающую роль СТЛ в лечении ЛЭ, позволяющей спасти жизнь больному, требуется взвешенный и индивидуальный подход к оценке абсолютных и относительных противопоказаний.

Нежелательное соотношение «риск-польза» в сторону высокой вероятности тяжелых и потенциаль-

но фатальных геморрагических осложнений стало причиной исключения научными обществами рекомендации рутинного применения СТЛ в группах больных промежуточного и промежуточно-высокого риска [1, 8, 28]. Большинство научных обществ едины во мнении, что немедленная реперфузионная терапия с применением системных (внутривенно вводимых) тромболитиков показана (малой) группе больных с массивной ЛЭ или высокого риска, у которых отмечаются устойчивая артериальная гипотензия или шок (табл. 8) [54]. С другой стороны, с точки зрения риска потенциально жизнеугрожающего кровотечения, ассоциированного с СТЛ, его использование у явно стабильных больных с субмассивной ЛЭ или промежуточного риска не рекомендуется до наступления гемодинамической декомпенсации или коллапса, развивающихся во время АКТ [54].

В 2014г. опубликованы результаты крупнейшего до настоящего момента исследования (PEITHO), проведенного у 1005 больных ЛЭ промежуточно-высокого риска [73]. Результаты свидетельствуют, что внутривенное применение tPA тенектеплазы сопровождалось низкими уровнями смертности или гемодинамического коллапса (2,6 % по сравнению с 5,6 % в группе больных, получавших гепарин). Однако лечение тенектеплазой ассоциировалось со значительно повышенными показателями геморрагических инсультов и крупных экстракраниальных кровотечений.

Таблица 7. Противопоказания к проведению системного тромболитика у больных острой легочной эмболией
Table 7. Contraindications to systemic thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism

Абсолютные/ Absolute contraindications	Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения любой давности/ Haemorrhagic stroke or stroke of unknown origin at any time
	Ишемический инсульт (в предшествующие 6 мес.)/ Ischaemic stroke in the preceding 6 months
	Травма или новообразование ЦНС/ Central nervous system damage or neoplasms
	Недавняя внутричерепная травма/операция (в предшествующие 3 мес.)/ Recent major trauma/surgery/head injury in the preceding 3 month
	Желудочно-кишечное кровотечение (в течение последнего месяца)/ Gastrointestinal bleeding within the last month
	Активное кровотечение (исключая менструации)/ Active bleeding (excluding menses)
	Предполагаемое расслоение аорты/ Suspected aortic dissection
Относительные/ Relative contraindications	Известная (диагностированная) злокачественная внутричерепная опухоль/ Known malignant intracranial neoplasm
	ТИА (в предшествующие 6 мес.)/ Transient ischaemic attack in the preceding 6 months
	Проведение оральной АКТ/ Oral anticoagulant therapy
	Беременность или период после родов (в течение одной недели)/ Pregnancy, or within one week postpartum
	Не поддающееся компрессии место инъекции/ Non-compressible puncture site
	Травма или пролонгированная сердечно-легочная реанимация/ Trauma or prolonged cardiopulmonary resuscitation >10 min
	Выраженная и рефрактерная артериальная гипертензия (САД >180 мм рт.ст., ДАД >110 мм рт.ст.)/ Severe uncontrolled hypertension (systolic >180 mm Hg or diastolic >110 mm Hg)
	Тяжелое заболевание печени/ Advanced liver disease
	Инфекционный эндокардит/ Infective endocarditis
	Активная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки/ Active peptic ulcer
	Перикардит/ Pericarditis
	Возраст >75 лет/ Age >75 years
	Недавно перенесенная инвазивная процедура/ Recent invasive procedure

Примечания: ЦНС — центральная нервная система; ТИА — транзиторная ишемическая атака; АКТ — антикоагулянтная терапия; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление. Адаптировано из S.V. Konstantinides et al. [1] и H.U. Virk et al. [58]

Note: Adapted from S.V. Konstantinides et al. [1] and H.U. Virk et al. [58]

Таблица 8. Рекомендации научных обществ и организаций в отношении тромболитической терапии острой легочной эмболии

Table 8. Recommendations of scientific societies and organizations regarding thrombolytic treatment acute pulmonary embolism

Руковод-ство/ Guidelines	Группа больных/ Populations	Рекомендации/ Recommendations	Класс/ Strength/ class	УД/ Level of evidence
АНА, 2011 [8]	Массивная ЛЭ/ Massive PE	Тромболизис приемлем пациентам с допустимым риском кровотечения/ Thrombolysis reasonable for patients with acceptable risk of bleeding	IIa	B
	Субмассивная ЛЭ/ Submassive PE	Тромболизис рассматривается, если имеются клинические доказательства неблагоприятного прогноза (новая гемодинамическая нестабильность, ухудшение легочной недостаточности, выраженная дисфункция ПЖ или массивный миокардиальный некроз) и низкий риск кровотечения/ Thrombolysis considered if there is a clinical evidence of adverse prognosis (new hemodynamic instability, worsening respiratory insufficiency, severe right ventricular dysfunction, or major myocardial necrosis) and low risk of bleeding	IIb	C
	Кандидаты для тромболизиса/ Candidates for thrombolysis	Катетерная эмбоэктомия и фрагментация или хирургическая эмбоэктомия у больных с противопоказаниями к фибринолизу/ Catheter embolectomy and fragmentation or surgical embolectomy for patients with contraindications to fibrinolysis	IIa	C
		Катетерная эмбоэктомия и фрагментация или хирургическая эмбоэктомия у больных, остающихся в нестабильном состоянии после проведения фибринолиза/ Catheter embolectomy and fragmentation or surgical embolectomy for patients who remain unstable after receiving fibrinolysis	IIa	C
ESC, 2014 [4]	ЛЭ высокого риска/ High-risk PE	В/в антикоагулянт НФГ должен быть немедленно введен/ Intravenous anticoagulation with UFH to be initiated without delay	I	C
		Тромболитическая терапия/ Thrombolytic therapy	I	B
		Хирургическая эмбоэктомия у больных, имеющих противопоказания к СТЛ или его безуспешность/ Surgical embolectomy for patients in whom STL is contraindicated or has failed	I	C
		Чрескожный КУТ как альтернатива хирургической легочной эмбоэктомии больным, которым противопоказан СТЛ в полной дозировке или его безуспешность/ Percutaneous CDT as an alternative to surgical pulmonary embolectomy for patients in whom full-dose STL is contraindicated or has failed	IIa	C
	ЛЭ промежуточно-высокого риска/ Intermediate-high risk PE	Рутинное применение первичного СТЛ не рекомендуется/ Routine primary STL not recommended	III	B
		Тщательный мониторинг для раннего определения гемодинамической декомпенсации/ Close monitoring to permit early detection of hemodynamic decompensation	I	B
		Тромболитическая терапия при наличии клинических признаков гемодинамической декомпенсации/ Thrombolytic therapy in presence of clinical signs of hemodynamic decompensation	IIa	B
		Хирургическая эмбоэктомия или чрескожный КУТ могут рассматриваться, если ожидаемый риск кровотечения при тромболитической терапии высок/ Surgical embolectomy or percutaneous CDT may be considered if the anticipated risk of bleeding under thrombolytic treatment is high	IIb	C

Таблица 8. (Окончание)
Table 8. (The ending)

Руководство/ Guidelines	Группа больных/ Populations	Рекомендации/ Recommendations	Класс/ Strength/ class	УД/ Level of evidence
АССР, 2016 [28]	С артериальной гипотензией/ With hypotension	При отсутствии высокого риска кровотечения: СТА/ In the absence of high bleeding risk: STL	2	B
		При наличии высокого риска кровотечения или неэффективности СТА: хирургическая эмболектomia/ In the presence of high bleeding risk or if STL failed: surgical embolectomy	2	C
	Без артериальной гипотензии/ Without hypotension	Не рекомендуется СТА/ STL not recommended	1	B
	Резкое ухудшение на фоне АКТ/ Acutely deteriorating during anticoagulation	СТА/ STL	2	C
	Кандидаты для СТА/ Candidates for STL	СТА через периферические вены или с помощью КУТ/ STL via a peripheral vein or as CDT	2	C

Примечания: УД — уровень доказательности; АНА — American Heart Association; ЛЭ — легочная эмболия; ПЖ — правый желудочек; НФГ — нефракционированный гепарин; ESC — European Society of Cardiology; СТА — системный тромболитизис; КУТ — катетер-управляемый тромболитизис; АССР — American College of Chest Physicians. Зеленым цветом отмечены группы больных, которым показан СТА, жёлтым — группы больных, которым рекомендовано обсуждение возможности применения СТА. Адаптировано из S.V. Konstantinides et al. [54].
Note: АССР — American College of Chest Physicians; АНА — American Heart Association; CDT — catheter-directed thrombolysis; ESC — European Society of Cardiology; PE — pulmonary embolism; STL — systemic thrombolysis; UFH — unfractionated heparin. Adapted from S.V. Konstantinides et al. [54]

В частности, в группе больных, получающих тенекеплазу экстракраниальные кровотечения отмечены в 6,3 % случаев (примерно у одного из 16 пациентов), а среди больных, получавших антикоагулянт — в 1,2 % случаев (у одного из 83, $p<0,001$). Таким образом, применение СТА показано пациентам, у которых наблюдается массивная ЛЭ (или высокого риска), то есть отмечаются устойчивая артериальная гипотензия или шок [4, 8, 28]. Такой подход противоречит представлениям, существовавших до недавнего времени в отношении возможной клинической выгоды фибринолиза у явно стабильных пациентов с субмассивной ЛЭ (или промежуточного риска) [4]. Следует отметить, что объединенных данных о безопасности других тромболитических препаратов на сегодняшний день нет, поэтому интересны результаты исследования 256 больных с ЛЭ промежуточного риска, получавших альтеплазу, и не выявившего повышенного риска интракраниальных или фатальных кровотечений [69]. Очевидно, и это отмечается практически всеми специалистами, необходимо проведение дополнительных исследований для улучшения научного понимания в отношении применения тромболитической терапии у гемодинамически стабильных больных [74].

Возможные эффекты СТА на долгосрочный клинический исход у больных после острой ЛЭ пока не ясны. Считается, что лечение с помощью СТА в острую фазу ЛЭ может уменьшить остаточную или прогрессирующую тромбоэмболическую обструкцию лёгких, тем самым предотвращая развитие пост-ЛЭ синдрома [75, 76]. Проспективное когортное исследование, распределившее 121 больного с обширной ЛЭ (определённую по обнаружению крупного тромба) в две группы: получавшие уменьшенные дозы

системных тромболитических препаратов или только антикоагулянты, продемонстрировало, что СТА сопровождался меньшей частотой легочной гипертензии спустя 28 мес. [70]. Однако наблюдение за пациентами с ЛЭ промежуточного риска, включённых в исследование PEITHO, в течение среднего периода 38 мес. не показало отличий в долгосрочной выживаемости при сравнении групп, получавших тромболитическую терапию или только гепарин [77].

Системный тромболитизис с применением уменьшенных дозировок фибринолитиков

Как мы отмечали выше, внутривенно вводимый тромболитизис может ассоциироваться с жизнеугрожающими геморрагическими осложнениями, в частности интракраниальным кровотечением [55]. К большому сожалению, уровни серьёзных геморрагических кровотечений не снизились за последние 40 лет [73] и вследствие вполне понятных опасений произошло резкое снижение популярности этого метода лечения в клинической практике, даже у больных с кардиогенным шоком [54, 56, 78]. С целью улучшения безопасности фибринолиза были предприняты усилия для изучения альтернативных методов, в частности смогут ли пониженные дозировки СТА быть безопасными, при этом поддерживая нормальную перфузию легочной васкулатуры? Рандомизированное пилотное исследование, выполненное у 118 больных ЛЭ высокого или промежуточного риска, предоставило данные, что половинная доза tPA привела к меньшему числу геморрагических осложнений, чем в полной дозировке и была не

хуже в плане улучшения легочной васкулярной обструкции [79]. К сожалению, это исследование было преждевременно прекращено по причинам, не связанным с протоколом, и, таким образом, результаты получились не окончательными.

В 2013г. опубликованы результаты исследования МОРЕТТ [70], изучавшее эффективность половинной дозы («безопасной дозы») альтеплазы (50 мг или 0,5 мг/кг в/в в течение 2 ч у пациентов менее 50 кг) в сравнении с группой больных из 121 пациента, получавших только АКТ, с симптомной так называемой «умеренной» ЛЭ. Авторы обнаружили, что половинная доза альтеплазы снизила частоту легочной гипертензии спустя 28 мес. ($P < 0,001$), длительность госпитализации ($P < 0,001$), частоту совокупной смертности и рецидивов ЛЭ ($P = 0,0489$) без геморрагических осложнений. Однако данные исследования вновь не позволяют их полноценно интерпретировать из-за отсутствия регистрации исследования, включения критериев отбора, не соответствующих стандартизованным, чрезвычайно высокому уровню персистирующей легочной гипертензии в группе контроля, что вызвало беспокойство, может ли такой дизайн быть репрезентативным на основе неселективного отбора больных с действительно острой ЛЭ [54].

Совсем недавно стали доступными результаты исследования Т.Н. Kiser et al. [80], по сравнительной эффективности и безопасности двух дозировок для лечения ЛЭ: половинной (50 мг) и полной дозы (100 мг) альтеплазы. На исходном уровне больным, получавшим альтеплазу в половинной дозе, реже требовались вазопрессорная терапия (23,3 % и 39,4 %; $p < 0,01$) и инвазивная вентиляция лёгких (14,3 % и 28,5 %; $p < 0,01$), чем это наблюдалось в группе, получавшей полную дозу альтеплазы. Лечение половинной дозой ассоциировалось с более высокой частотой интенсификации терапии (53,8 % и 41,4%; $p < 0,01$), обусловленной, в основном, необходимостью применения повторного тромболизиса и катетерной фрагментации тромба. При этом госпитальная смертность была сравнимой (13% и 15%). Не было отмечено разницы в уровне церебральных геморрагий, желудочно-кишечных кровотечений, острой анемии вследствие потери крови [80]. Следует отметить, что в этом исследовании стратификация больных на ЛЭ высокого и промежуточного риска производилась лишь на основе необходимости применения вазопрессоров, что, безусловно, увеличило число больных ЛЭ высокого риска [81].

При лечении 45 больных ЛЭ промежуточно-высокого риска уменьшенной дозировкой тромболитика (изначально проведена инфузия 50 мг альтеплазы в течение 2 ч с последующим системным введением гепарина не менее 24 ч) были отмечены прекрасные показатели клинического исхода с низкой частотой дальнейшего гемодинамического ухудшения, коротким периодом пребывания в палате интенсивной терапии (4,2 дн.) и стационаре (7,4 дн.), отличной выживаемостью на момент выписки (97,8 %) и на

30-ый день заболевания (95,6 %) [82]. К сожалению, несмотря на «половинную» тромболитическую терапию, в группе больных, имевших низкий риск геморрагических осложнений, авторы довольно часто наблюдали умеренные или массивные кровотечения (у 5 пациентов, 11 %).

Хотя системная фибринолитическая терапия в «половинной дозировке» более привлекательна для многих врачей, доказательства в ее пользу следует пока считать в лучшем случае предварительными, и подобные неутвержденные режимы не могут быть рекомендованы на настоящем этапе [54, 81, 83]. В качестве альтернативного варианта для пациентов с ЛЭ, которым требуется активное реперфузионное лечение в связи с начальной или развивающейся гемодинамической декомпенсацией, но при наличии абсолютных или относительных противопоказаний к системному фибринолизу, могут рассматриваться катетерные методики [4, 6, 83].

Список литературы/References:

1. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European respiratory society (ERS). *European Heart Journal*. 2014; 35(43): 3033–69, 3069a–3069k. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283.
2. Tritschler T, Kraaijpoel N, Le Gal G, Wells PS. Venous thromboembolism: advances in diagnosis and treatment. *JAMA*. 2018 Oct 16;320(15):1583–1594. doi: 10.1001/jama.2018.14346.
3. Tagalakakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med*. 2013;126(9): 832.e13–832. doi:10.1016/j.amjmed.2013.02.024
4. Konstantinides S.V., Barco S., Lankeit M., Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 1;67(8):976–90. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.061.
5. Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications: a systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(8):1716–1722. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03938.x
6. Ватутин Н.Т., Тарадин Г.Г., Канишева И.В. и др. Роль интервенционных методов в лечении острой легочной эмболии. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8(5):346–360. doi: 10.20514/2226-6704-2018-0-5-346-360.
Vatutin N.T., Taradin G.G., Kanisheva I.V., et al. The role of interventional methods in treatment of pulmonary embolism. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(5):346–360. [In Russian] doi: 10.20514/2226-6704-2018-0-5-346-360
7. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2008 Sep;29(18):2276–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310.
8. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L., et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123(16):1788–830. doi: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
9. Sekhri V, Mehta N, Rawat N, et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism. *Arch Med Sci*. 2012 Dec 20; 8(6):957–69. doi: 10.5114/aoms.2012.32402.

10. Bělohávek J, Dytrych V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol.* 2013 Spring;18(2):129-38.
11. Corrigan D, Prucnal C, Kabrhel C. Pulmonary embolism: the diagnosis, risk-stratification, treatment and disposition of emergency department patients. *Clin Exp Emerg Med.* 2016 Sep; 3(3): 117-125. doi: 10.15441/ceem.16.146
12. Miller G.A., Sutton G.C., Kerr I.H., et al. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Med J.* 1971;2:681-684.
13. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A., et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;172: 1041-1046.
14. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, et al.; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010 Aug 9;170(15):1383-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.199
15. Huisman M.V., Barco S., Cannegieter S.C., et al. Pulmonary embolism. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2018 May 17;4:18028. doi: 10.1038/nrdp.2018.28.
16. Kabrhel C., Jaff M.R., Channick R.N., et al. A multidisciplinary pulmonary embolism response team. *CHEST Journal.* 2013; 144(5):1738-1739.
17. Root C.W., Dudzinski D.M., Zakhary B., et al. Multidisciplinary approach to the management of pulmonary embolism patients: the pulmonary embolism response team (PERT). *J Multidiscip Healthc.* 2018 Apr 5;11:187-195. doi: 10.2147/JMDH.S151196.
18. Petriş AO, Konstantinides S, Tint D, et al. Therapeutic advances in emergency cardiology: acute pulmonary embolism. *Am J Ther.* 2019 Mar/Apr;26(2):e248-e256. doi: 10.1097/MJT.0000000000000917.
19. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960;275(7138):1309-12.
20. Jolly M., Phillips J. Pulmonary embolism: current role of catheter treatment options and operative thrombectomy. *Surg. Clin. North. Am.* 2018 Apr;98(2):279-292. doi: 10.1016/j.suc.2017.11.009.
21. Chopard R, Andarelli JN, Humbert S, et al. Prescription patterns of direct oral anticoagulants in pulmonary embolism: A prospective multicenter French registry. *Thromb Res.* 2019 Feb;174:27-33. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.013.
22. Stein PD, Dalen JE, Matta F, et al. Optimal therapy for unstable pulmonary embolism. *Am J Med.* 2019 Feb;132(2):168-171. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.09.018.
23. Borohovitz A, Weinberg MD, Weinberg I. Pulmonary embolism: Care standards in 2018. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018 Mar — Apr;60(6):613-621. doi: 10.1016/j.pcad.2017.12.005.
24. Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J.* 2019 Jan;49(1):15-27. doi: 10.1111/imj.14145
25. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al.; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost.* 2016;14(7):1480-1483. doi:10.1111/jth.13336
26. Carrier M., Le G.G., Wells P.S., et al. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann. Intern. Med.* 2010 May 4;152(9):578-89. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008.
27. Witt DM, Nieuwlaar R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018 Nov 27;2(22):3257-3291. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893.
28. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J., et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest.* 2016;149(2):315-352. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
29. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M., et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with nonvalvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J.* 2013 Jul; 34(27): 2094-2106. doi: 10.1093/eurheartj/eh134.
30. Beyer-Westendorf J., Verhamme P., Bauersachs R. Betrixaban for prevention of venous thromboembolism in acute medically ill patients. *Eur Heart J Suppl.* 2018 May;20(Suppl E):E16-E22. doi: 10.1093/eurheartj/suy017
31. van Es N., Coppens M., Schulman S., et al. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; Sep 18; 124(12):1968-75. doi: 10.1182/blood-2014-04-571232.
32. van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L., et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J. Thromb. Haemost.* 2014;12(3):320-8. doi: 10.1111/jth.12485.
33. Arcadi FA, Portaro S, Giorgianni R, et al. New versus old oral anticoagulants: how can we set the scale needle? Considerations on a case report. *Medicina (Kaunas).* 2019 Mar 17;55(3). pii: E71. doi: 10.3390/medicina55030071
34. Dawwas GK, Brown J, Dietrich E, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus rivaroxaban for prevention of recurrent venous thromboembolism and adverse bleeding events in patients with venous thromboembolism: a retrospective population-based cohort analysis. *Lancet Haematol.* 2019 Jan;6(1):e20-e28. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30191-1.
35. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K., et al.; RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2009;361(24):2342-52. doi: 10.1056/NEJMoa0906598.
36. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., et al.; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004450
37. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510. doi: 10.1056/NEJMoa1007903.
38. Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97. doi: 10.1056/NEJMoa1113572
39. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., et al; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808. doi: 10.1056/NEJMoa1302507.
40. Büller H.R., Décousus H., Grosso M.A., et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15. doi: 10.1056/NEJMoa1306638.
41. Martin K., Beyer-Westendorf J., Davidson B.L., et al. Use of the direct oral anticoagulants in obese patients: guidance from the SSC of the ISTH. *J. Thromb. Haemost.* 2016 Jun;14(6):1308-13. doi: 10.1111/jth.13323.
42. Piran S, Schulman S. Treatment of bleeding complications in patients on anticoagulant therapy. *Blood.* 2019;133(5):425-435. doi:10.1182/blood-2018-06-820746
43. Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al.; CRASH-2 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376(9734):23-32. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.
44. Douxfils J, Gosselin RC. Laboratory assessment of direct oral anticoagulants. *Semin Thromb Hemost.* 2017 Apr;43(3):277-290. doi: 10.1055/s-0036-1597296
45. Mosarlar RC, Vaduganathan M, Qamar A, et al. Anticoagulation strategies in patients with cancer: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Mar 26;73(11):1336-1349. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.017
46. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med.* 2003 Jul 10; 349(2):146-53.
47. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, et al.; CATCH Investigators. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015 Aug 18;314(7):677-686. doi: 10.1001/jama.2015.9243.

48. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378:615–24. doi: 10.1056/NEJMoa1711948
49. Young A, Marshall A, Thirlwall J, et al. Anticoagulation therapy in selected cancer patients at risk of recurrence of venous thromboembolism: results of the Select-D Pilot Trial. *Blood* 2017; 130:625.
50. Li A, Garcia DA, Lyman GH, et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2018; doi:10.1016/j.thromres.2018.02.144.
51. Peacock WF, Singer AJ. Reducing the hospital burden associated with the treatment of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2019 Mar 9. doi: 10.1111/jth.14423
52. Khorana AA, Noble S, Lee AYY, et al. Role of direct oral anticoagulants in the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018 Sep;16(9):1891-1894. doi: 10.1111/jth.14219.
53. Bartel B. Systemic thrombolysis for acute pulmonary embolism. *Hosp. Pract.* 2015;43(1):22-7. doi: 10.1080/21548331.2015.1001302.
54. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: who is a candidate? *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2017 Feb;38(1):56-65. doi: 10.1055/s-0036-1597560.
55. Marti C., John G., Konstantinides S., et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015; 36(10):605-14. doi: 10.1093/eurheartj/ehu218.
56. Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med.* 2012; 125(5):465-70. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
57. Murphy E, Lababidi A, Reddy R, et al. The role of thrombolytic therapy for patients with a submassive pulmonary embolism. *Cureus.* 2018;10(6):e2814. doi: 10.7759/cureus.2814
58. Virk HUH, Chatterjee S, Sardar P, et al. Systemic thrombolysis for pulmonary embolism: evidence, patient selection, and protocols for management. *Interv Cardiol Clin.* 2018 Jan;7(1):71-80. doi: 10.1016/j.iccl.2017.08.001.
59. Никитина О.В., Михайлов И.П., Кудряшова Н.Е. и др. Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии: влияние на легочную перфузию (часть 2). *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2018; 7(2): 134–143. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-134-143. Nikitina O.V., Mikhailov I.P., Kudryashova N.Y., et al. Thrombolytic and anticoagulant therapy for pulmonary embolism: an effect on pulmonary perfusion (part 2). *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2018; 7(2): 134–143. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-2-134-143 [in Russian].
60. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2010;125(3):e82–e86. doi: 10.1016/j.thromres.2009.09.017
61. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis.* 1995;2(3):227-229.
62. Kline J.A., Steuerwald M.T., Marchick M.R., et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136:1202-10.
63. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, et al. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA.* 2014 Jun 18; 311(23):2414-21. doi: 10.1001/jama.2014.5990
64. Bougouin W., Marijon E., Planquette B., et al.; on behalf from the Sudden Death Expertise Center. Pulmonary embolism related sudden cardiac arrest admitted alive at hospital: Management and outcomes. *Resuscitation.* 2017;115:135-140. doi: 10.1016/j.resuscitation.2017.04.019.
65. Zuin M, Rigatelli G, Carraro M, et al. Systemic thrombolysis in haemodynamically unstable pulmonary embolism: The earlier the better? *Thromb Res.* 2019 Jan;173:117-123. doi: 10.1016/j.thromres.2018.11.029.
66. Fernandes CJDS, Jardim CVP, Alves JL Jr, et al. Reperfusion in acute pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2018 Jun 7:0. doi: 10.1590/S1806-37562017000000204.
67. Becattini C., Agnelli G., Lankeit M., et al. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur. Respir. J.* 2016;48(3):780-6. doi: 10.1183/13993003.00024-2016.
68. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost.* 2014 Apr;12(4):459-68. doi: 10.1111/jth.12521.
69. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G., et al.; Management Strategies and Prognosis of Pulmonary Embolism-3 Trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2002 Oct 10; 347(15):1143-50.
70. Sharifi M., Bay C., Skrocki L., et al.; "MOPETT" Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol.* 2013;111(2):273-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
71. Riva N., Puljak L., Moja L., et al. Multiple overlapping systematic reviews facilitate the origin of disputes: the case of thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *J Clin Epidemiol.* 2018;97:1-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.11.012.
72. Teieb M, Porres-Aguilar M, Anaya-Ayala JE, et al. Potential role of systemic thrombolysis in acute submassive intermediate risk pulmonary embolism: review and future perspectives. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(2):103–110. doi:10.1177/1753944716630694
73. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al.; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014; 370(15):1402-11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.
74. Miranda CH. Use of thrombolytic agents in the treatment of acute pulmonary thromboembolism: things are not as simple as you might think. *J Bras Pneumol.* 2019 Feb 11;45(1):e20180297. doi: 10.1590/1806-3713/e20180297.
75. Klok F.A., Dziewiska-Diduch O., Kostrubiec M., et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J. Thromb. Haemost.* 2016;14(1):121-8. doi: 10.1111/jth.13175
76. Goldhaber S.Z. PEITHO Long-Term Outcomes Study: Data Disrupt Dogma. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar 28;69(12):1545-1548. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.027.
77. Konstantinides S.V., Vicaut E., Danays T., et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536-1544. doi: 10.1016/j.jacc.2016.12.039.
78. Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R, et al; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(2):162–170 doi: 10.1016/j.jacc.2015.10.060.
79. Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al.; China Venous Thromboembolism (VTE) Study Group. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010; Feb;137(2):254-62. doi: 10.1378/chest.09-0765.
80. Kiser TH, Burnham EL, Clark B, et al. Half-dose versus full-dose alteplase for treatment of pulmonary embolism. *Crit Care Med.* 2018 Oct;46(10):1617-1625. doi: 10.1097/CCM.0000000000003288.
81. Jin Q, Luo Q, Zhao Z, et al. Half-dose versus full-dose alteplase therapy in pulmonary embolism: does half dose really lose? *Crit Care Med.* 2018 Dec;46(12):e1223-e1224. doi: 10.1097/CCM.0000000000003384
82. Rothschild DP, Goldstein JA, Bowers TR. Low-dose systemic thrombolytic therapy for treatment of submassive pulmonary embolism: Clinical efficacy but attendant hemorrhagic risks. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Feb 15;93(3):506-510. doi: 10.1002/ccd.28042.
83. Halaby R, Giri J. Keep it simple? Half-dose systemic thrombolysis or catheter-directed thrombolysis for pulmonary embolism. *Vasc Med.* 2019 Mar 5;1358863X18824653. doi: 10.1177/1358863X18824653.