

## Тромбоэмболия легочной артерии: клинические проявления и диагностика в свете новых рекомендаций Европейского общества кардиологов

Л.А. БЕРШТЕЙН

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, 191015 Санкт-Петербург ул. Кирочная, д.41

Контактная информация: Берштейн Л.А. E-mail: L\_berstein@yahoo.com

## Pulmonary Embolism: Clinical Appearance and Diagnosis in the Light of the new Recommendations of the European Society of Cardiology

L.L. BERSTEIN

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, 41, Kirochnaya str., 191015 St.-Petersburg, Russia

Contact information: L.L. Berstein. E-mail: L\_berstein@yahoo.com

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) представляет собой одно из самых распространенных кардиологических заболеваний, сопоставимых по распространенности с острым коронарным синдромом, и занимает 3-е место в структуре сердечно-сосудистой смертности.

ТЭЛА нередко служит непосредственной причиной смерти при целом ряде тяжелых кардиологических и некардиологических заболеваний (сердечная недостаточность, злокачественные опухоли), а может и возникать без видимых предвестников у практически здоровых молодых людей, например, в результате иммобилизации при лечении травмы. Согласно данным, приводимым в новых Европейских рекомендациях [1], в 34% случаев ТЭЛА впервые проявляется как внезапная сердечная смерть. Лишь в 7% случаев диагноз ставится прижизненно, в то же время в 59% случаев неправильно. Действительно, клиническая диагностика ТЭЛА осложнена неспецифичностью клинической картины и малой информативностью обычных диагностических методик.

В течение последних 2 лет опубликованы обширные клинические рекомендации американских, европейских и российских обществ [1–3], включающие важнейшие достижения последнего времени в области диагностики и терапии этой актуальной патологии. Настоящий обзор посвящен обсуждению обновлений, появившихся в этих клинических рекомендациях, в первую очередь в наиболее свежих Европейских. Стандартные алгоритмы диагностики и лечения ТЭЛА, принятые до выхода последних рекомендаций Европейского общества кардиологов (ЕОК), подробно обсуждались ранее [4].

Важнейшие обновления, содержащиеся в рекомендациях ЕОК (2014 г.), приведены ниже.

Вопросы диагностики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии находятся за рамками обсуждения данного обзора.

**Новый перечень факторов риска развития ТЭЛА.** Следует отметить, что в новой редакции ФР имеется ряд изменений и дополнений.

### Важнейшие обновления в рекомендациях ЕОК (2014 г.)

1. Идентификация новых факторов риска ТЭЛА
2. Упрощение клинических алгоритмов оценки вероятности ТЭЛА
3. Введение возрастных нормативов уровня D-димера
4. Оценка значения субсегментарной ТЭЛА
5. ТЭЛА как случайная инструментальная находка
6. Дополнительная стратификация риска у пациентов из группы промежуточного риска; реперфузия у пациентов из группы промежуточного риска
7. Время начала терапии АВК
8. Лечение и вторичная профилактика НОАК
9. Ранняя выписка и амбулаторное лечение при ТЭЛА
10. Диагностика и лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии
11. Лечение ТЭЛА при беременности и злокачественных опухолях

*Примечание.* АВК — антагонисты витамина К; НОАК — новые оральные антикоагулянты.

В качестве мощных ФР впервые указываются госпитализация по поводу декомпенсации ХСН и фибрилляции/трепетания предсердий, острый инфаркт миокарда в течение последних 3 мес. Наличие в анамнезе венозной тромбоэмболии (ВТЭ) также обозначается как мощный ФР (в прежних рекомендациях [5] рассматривался как умеренный).

Выявлен ряд новых факторов умеренного риска. Это аутоиммунные заболевания, переливание крови, применение эритропоэтинов, операция экстракорпорального оплодотворения, инфекционные заболевания (в первую очередь пневмония, инфекции мочевых путей, ВИЧ-инфекция), воспалительные заболевания кишечника, тромбоз поверхностных вен.

Кроме того, идентифицированы новые факторы низкого риска: сахарный диабет, артериальная гипертензия, период, предшествующий родам.

Таким образом, определено важнейшее значение госпитализации в связи с наиболее распространенными кардиологическими диагнозами как мощного ФР развития ТЭЛА, а также отмечена роль в возникновении ТЭЛА традиционных ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний: сахарного диабета и артериальной гипертензии, «ответственных» за риск развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеротромбозом. Последнее указывает на наличие патогенетического сходства ВТЭ и атеротромбоза.



## Основные ФР развития ТЭЛА

## Высокий риск (ОШ &gt; 10)

Перелом шейки бедренной кости/нижней конечности  
Госпитализация по поводу ХСН III—IV степени / фибрилляции/трепетания предсердий в течение 3 мес

Протезирование тазобедренного/коленного суставов

Тяжелая травма

Травма спинного мозга

ОИМ в течение 3 мес

ВТЭ в анамнезе

## Средний риск (ОШ 2—9)

Артроскопическая операция коленного сустава

Аутоиммунное заболевание

Переливание крови

Центральный венозный катетер

Химиотерапия злокачественной опухоли

Застойная ХСН/ДН

Применение эритропоэтинов

Заместительная гормональная терапия

ЭКО

Инфекции (пневмония, инфекции мочевых путей, ВИЧ)

Воспалительные заболевания кишечника

Злокачественная опухоль (особенно метастазирующая)

Применение пероральных контрацептивных препаратов

Послеродовой период

Тромбоз поверхностных вен

Тромбофилия

## Низкий риск (ОШ &lt; 2)

Постельный режим более 3 дней

Сахарный диабет

Артериальная гипертензия

Длительное пребывание в положении сидя (самолет/автомобиль)

Пожилость

Лапароскопическая операция

Ожирение

Беременность

Варикозное расширение вен

**Примечание.** ОШ — отношение шансов; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ВТЭ — венозная тромбоэмболия; ДН — дыхательная недостаточность; ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

**Клиническая картина и использование упрощенных клинических алгоритмов оценки вероятности ТЭЛА.** Как известно, клиническая картина ТЭЛА неспецифична, а основные клинические проявления обладают низкой чувствительностью.

Таблица 1. Упрощенные клинические алгоритмы оценки вероятности ТЭЛА

| Упрощенный Женевский алгоритм                |               | Упрощенный алгоритм Wells                               |               |
|--|---------------|---|---------------|
| Показатель                                   | Оценка, баллы | Показатель  | Оценка, баллы |
| Возраст > 65 лет                             | +1            | Анамнез ТГВ/ТЭЛА  | +1            |
| Анамнез ТГВ/ТЭЛА                             | +1            | Операция/иммобилизация (< 4 нед)                        | +1            |
| Операция/перелом в течение 1 мес             | +1            | Злокачественная опухоль                                 | +1            |
| Злокачественная опухоль                      | +1            | Альтернативный диагноз менее вероятен, чем диагноз ТЭЛА | +1            |
| Боль в одной нижней конечности               | +1            | Кровохарканье   | +1            |
| Кровохарканье                                | +1            | ЧСС > 100/мин   | +1            |
| Физические данные                            | +1            | Признаки ТГВ  | +1            |
| ЧСС 75—94 уд/мин                             | +1            |   |               |
| ЧСС > 94 уд/мин                              | +1            |   |               |
| Боль в ноге при пальпации/односторонний отек | +1            |   |               |
| Вероятность ТЭЛА                             | Сумма         | Вероятность ТЭЛА  | Сумма         |
| Низкая                                       | 0—3           | Низкая  | 0—1           |
| Высокая                                      | 4 и более     | Высокая   | ≥ 2           |

**Примечание.** ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ — тромбоз глубоких вен; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Электрокардиография и рентгенография грудной клетки имеют относительно невысокую диагностическую ценность при ТЭЛА и используются в первую очередь для исключения альтернативных диагнозов.

В связи с неспецифичностью клинических данных и результатов обычных исследований в диагностическом процессе Рекомендации подчеркивают необходимость применения одного из валидизированных алгоритмов оценки клинической вероятности ТЭЛА. В рекомендациях ЕОК (2014 г.) приведены упрощенные версии алгоритма Wells и пересмотренного Женевского алгоритма [6, 7] (табл. 1). В отличие от оригинальных версий [8, 9] в упрощенных алгоритмах каждый показатель оценивается 1 баллом, а также предложена бинарная трактовка результатов (для Женевского алгоритма: 0—3 балла — низкая, > 3 баллов — высокая вероятность ТЭЛА).

Эти алгоритмы следует использовать во всех случаях подозрения на ТЭЛА с целью выбора и последующей трактовки результатов инструментальных исследований; эффективность их примерно равноценна.

Предложенные упрощенные алгоритмы клинической картины удобнее использовать в реальной клинической практике: следует признать, что применение оригинальных версий этих шкал в нашей стране было мало распространено. Между тем предварительная клиническая оценка вероятности ТЭЛА значительно влияет на трактовку результатов дальнейших инструментальных исследований (см. ниже).

У пациентов со стабильной и нестабильной гемодинамикой используется различная диагностическая стратегия.

**Диагностика ТЭЛА у пациента с нестабильной гемодинамикой.** У пациента с нестабильной гемодинамикой клиническая вероятность ТЭЛА обычно высокая. Основной диагностический алгоритм для таких больных приведен на рис. 1.

**Диагностическая роль эхокардиографии (ЭхоКГ).** В новых рекомендациях отражена роль ЭхоКГ как ключевого исследования в экспресс-диагностике ТЭЛА у пациентов с нестабильной гемодинамикой (гипотензия, шок).

С помощью ЭхоКГ проводят дифференциальную диагностику с рядом состояний, сопровождающихся схожей клинической картиной: острым инфарктом миокарда, острой клапанной недостаточностью (или тромбозом протеза), тампонадой перикарда, расслаивающей аневризмой аорты.





\* МСКТ-ангиография у нестабильного пациента часто невозможна

**Рис. 1. Основной диагностический алгоритм у пациентов с нестабильной гемодинамикой.**

Здесь и на рис. 3: МСКТ-ангио — мультиспиральная компьютерная ангиография; ТЛ — тромболитическое лечение; ЭхоКГ — эхокардиография; ПЖ — правый желудочек.

В случае исключения альтернативных диагнозов ЭхоКГ позволяет подтвердить наличие перегрузки правого желудочка (ПЖ) давлением и является основой принятия решения о целесообразности КТ/тромболитического лечения (ТЛ). Отсутствие эхографических признаков перегрузки ПЖ при наличии шока/гипотензии исключает ТЭЛА. В то же время признаки перегрузки ПЖ при клиническом подозрении на ТЭЛА с гипотензией/шоком служат достаточным основанием для начала интенсивной терапии ТЛ [10] (см. рис. 1).

**Мультиспиральная КТ-ангиография (МСКТ-ангио).** МСКТ-ангио — метод выбора для визуализации системы легочной артерии (ЛА). Методика обеспечивает качественную визуализацию тромбов в системе ЛА, тем самым непосредственно подтверждая диагноз. У пациента с нестабильной гемодинамикой наличие тромба в ветвях ЛА до сегментарного уровня при МСКТ-ангио подтверждает ТЭЛА с вероятностью 95%. Отрицательный результат МСКТ-ангио при нестабильной гемодинамике исключает диагноз ТЭЛА, но с меньшей надежностью — около 60%. Такая ситуация (высокая клиническая вероятность ТЭЛА и отрицательный результат наиболее информативного исследования) описана в рекомендациях как диагностически неясная.

В рекомендациях ЕОК (2014 г.) определено значение субсегментарной ТЭЛА и ТЭЛА как случайной находки при МСКТ-ангио.

**Субсегментарная ТЭЛА.** Субсегментарную ТЭЛА выявляют у 9% пациентов, направленных на МСКТ-ангио. Прогностическая ценность такой находки в отношении клинически значимой ТЭЛА низкая. Для уточнения дальнейшей тактики рекомендуется ультразвуковое исследование (УЗИ) вен нижних конечностей. При отрицательном результате УЗИ решение о терапии базируется на соотношении клинической вероятности и риска кровотечения [13, 14].

**ТЭЛА как случайная находка при МСКТ.** ТЭЛА выявляется случайно в 1—2% случаев выполнения МСКТ груд-

ной клетки. Вероятность случайного выявления признаков ТЭЛА повышена у лиц с онкологическими заболеваниями, сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий. Антикоагулянты назначаются при наличии онкологического заболевания, а также при обнаружении долевых и более проксимальных тромбов [15, 16].

**Дополнительные исследования у пациента с нестабильной гемодинамикой.** При подтверждении перегрузки правых камер по ЭхоКГ и в случае невозможности выполнения МСКТ из-за тяжести состояния, противопоказаний или недоступности оборудования, могут быть выполнены дополнительные исследования, направленные на прямую визуализацию тромбов в системе ЛА, правых камерах сердца или системе нижней полых вен. Такие находки у пациента с высокой клинической вероятностью ТЭЛА непосредственно подтверждают диагноз. Рекомендация об использовании этих методик для подтверждения диагноза ТЭЛА фактически означает одобрение альтернативного алгоритма диагностики ТЭЛА для случаев, когда использование стандартного (см. рис. 1) невозможно [17–18].

**Компрессионная эхография (КЭГ) вен нижних конечностей.** В экстренной ситуации исследование выполняется в 2 основных точках: паховой области и подколенной ямке на обеих конечностях [19]. Чувствительность КЭГ в отношении ТЭЛА у пациента с ее высокой клинической вероятностью составляет 40%. Специфичность КЭГ в отношении ТЭЛА — 65—75% для дистальных вен и 99% для проксимальных вен [20, 21]. Таким образом, выявление у нестабильного больного проксимального ТГВ фактически подтверждает наличие ТЭЛА.

**Чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ).** Тромбы в правых камерах сердца, стволе и главных ветвях ЛА находят лишь у 4—18% пациентов с ТЭЛА [5], однако у пациентов с нестабильной гемодинамикой они выявляются чаще, поэтому для прямого подтверждения диагноза может быть оправдан их поиск с помощью ЧП-ЭхоКГ. Исследование выполняют в случае, если состояние пациента позволяет отсрочить ТЛ на время, требуемое для его выполнения.

Наличие тромба в правых камерах (рис. 2) сердца означает удвоение риска смерти в стационаре и служит показанием к хирургической эмболизме или при ее невозможности — ТЛ [17–22, 23].

**Пульмонография [24].** По диагностической ценности пульмонография уступает МСКТ. Ее проведение нежелательно у пациентов из группы высокого риска, которым планируется проведение ТЛ из-за вероятности кровотечения. Поэтому исследование в некоторых случаях используется у больных с нестабильной гемодинамикой при планируемой интервенционной/хирургической реваскуляризации, а также при недоступности КТ-ангиографии. Пульмонографию можно сочетать с внутрисердечной манометрией, что позволяет непосредственно оценить давление в правых камерах и ЛА, а также с кавографией [24].

### Диагностика ТЭЛА у пациента со стабильной гемодинамикой

Основной алгоритм диагностики представлен на рис. 3. Как следует из алгоритма, если клиническая вероятность ТЭЛА оценивается как низкая или средняя, первичным исследованием является анализ на D-димер [25, 26].



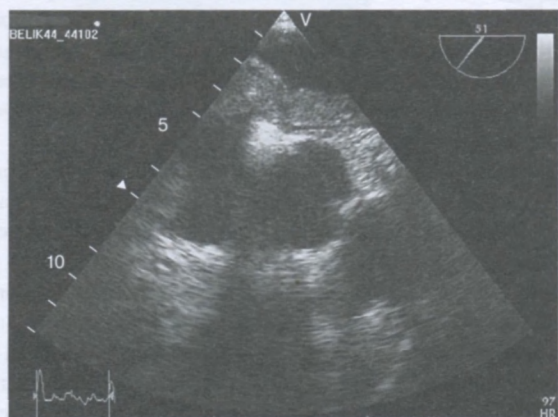


Рис. 2. ЧП-ЭхоКГ: тромб в правом предсердии, пролабирующий в левое предсердие через открытое овальное окно. Вскоре у пациентки развилась одномоментная эмболия в систему ЛА и левую подпочечную артерию.

ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография; ЛА — легочная артерия.

Как известно, повышение уровня D-димера неспецифично: помимо ТЭЛА оно наблюдается при инфаркте миокарда, опухолях, инфекциях, травмах, расслаивающей аневризме аорты.

Пороговое значение нормы уровня D-димера составляет 500 нг/мл, однако у лиц старше 50 лет нормальные уровни могут быть выше [27]. Поэтому в Рекомендациях ЕОК для лиц старше 50 лет используется формула: возраст  $\times$  10 нг/мл.

Отсутствие повышения уровня D-димера позволяет исключить ТЭЛА/ТГВ при ее низкой и средней клинической вероятности. При высокой вероятности анализ по выявлению D-димера не используется, а сразу выполняется КТ-ангиография.

МСКТ при низкой/средней клинической вероятности ТЭЛА. Исследование выполняют при повышении уровня D-димера. При этом отрицательный результат МСКТ исключает ТЭЛА на 90%, в то время как положительный не позволяет диагностировать ТЭЛА с высокой надежностью. Диагноз подтверждается лишь у 58% пациентов, а в ряде случаев положительный результат исследования объясняется наличием резидуальных тромбоэмболов после предшествующей ТЭЛА [28].

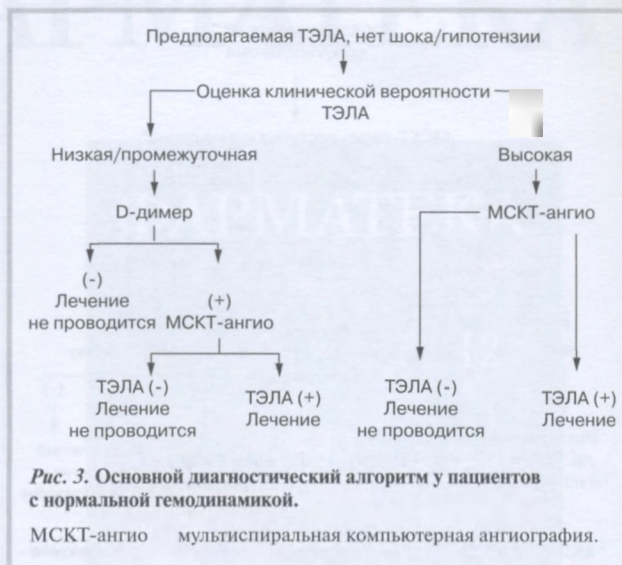


Рис. 3. Основной диагностический алгоритм у пациентов с нормальной гемодинамикой.

МСКТ-ангио — мультиспиральная компьютерная ангиография.

Дополнительные исследования у пациента со стабильной гемодинамикой. При невозможности или нежелательности МСКТ (аллергия на контрастное вещество, нежелательность облучения, хроническая почечная недостаточность) у больного в стабильном состоянии также рекомендуется использование альтернативных методов диагностики — УЗИ вен нижних конечностей и вентилиционно-перфузионной скintiграфии [29].

### Оценка тяжести ТЭЛА и выбор тактики лечения

Тактика лечения принципиально зависит от риска смерти в стационаре. У пациентов с ТЭЛА, у которых имеется шок/гипотензия (т.е. систолическое АД <90 мм рт.ст. или падение АД >40 мм рт.ст. в отсутствие других причин), риск высокий. Им требуется реперфузия, как правило, в форме ТЛ.

При стабильной гемодинамике риск первично определяется как невысокий. Согласно обновленному стандарту ЕОК, таким пациентам проводится дополнительная стратификация риска с расчетом индекса тяжести ТЭЛА по оригинальной шкале (PESI) или по ее упрощенной версии (sPESI)

Таблица 2. Дополнительная стратификация при невысоком риске (индексы PESI/sPESI)

| Параметр                        | Оригинальная версия (PESI), баллы | Упрощенная версия (sPESI), баллы |
|---------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|
|                                 | Возраст, годы                     | 1 (>80 лет)                      |
| Мужской пол                     | +10                               |                                  |
| Рак                             | +30                               | 1                                |
| ХСН                             | +10                               | 1                                |
| Хроническая болезнь легких      | +10                               |                                  |
| ЧСС >110 уд/мин                 | +20                               | 1                                |
| Систолическое АД <100 мм рт.ст. | +30                               | 1                                |
| Частота дыхания >30 уд/мин      | +20                               |                                  |
| Температура тела <36 °C         | +20                               |                                  |
| Заторможенность/возбуждение     | +60                               |                                  |
| SaO <sub>2</sub> <90%           | +20                               | 1                                |

Примечание. SaO<sub>2</sub> — насыщение артериальной крови кислородом; ЧСС — частота сердечных сокращений; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; АД — артериальное давление.



[30, 31] (табл. 2) в зависимости от результатов, меняется и лечебная тактика.

Трактовка результатов проводится по следующим критериям (табл. 3).

**Таблица 3. Оценка результатов дополнительной стратификации риска по индексам PESI/sPESI**

| Баллы PESI/риск                          | Баллы sPESI/риск             |
|--|------------------------------|
| I класс ( $\leq 65$ ), очень низкий риск | 0 30-дневный риск 1%         |
| II класс (66—85), низкий риск            | $\geq 1$ 30-дневный риск 11% |
| III класс (86—105), умеренный риск       |                              |
| IV класс (106—125), высокий риск         |                              |
| V класс ( $> 125$ ), очень высокий риск  |                              |

Если индекс PESI  $> 85$  баллов (III—V классы риска) или индекс sPESI  $\geq 1$ , пациента относят к промежуточному риску, и ему необходимо выполнить исследование функции ПЖ и биомаркеров повреждения миокарда (табл. 4). В противном случае риск пациента низкий, и он не нуждается в медикаментозной терапии ТЭЛА (рис. 4).

**Таблица 4. Основные маркеры, используемые для дальнейшего обследования лиц промежуточного риска**

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Маркеры дисфункции ПЖ        | Дилатация, гипокинезия, перегрузка ПЖ давлением при ЭхоКГ<br>Дилатация ПЖ при МСКТ-ангио<br>Повышение BNP/ NT-proBNP*<br>Повышение давления в ПЖ при катетеризации |
| Маркеры повреждения миокарда | Повышение TnT / TnI  |

*Примечание.* \* — BNP  $> 100$  пг/мл, NT-proBNP  $> 600$  пг/мл. ПЖ — правый желудочек; ЭхоКГ — эхокардиография; МСКТ-ангио — мультиспиральная компьютерная ангиография; BNP/NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид и его концевой фрагмент; TnT / TnI — компоненты тропонинового комплекса миокардиоцитов (кардиоспецифических белков).

Если исследование функции ПЖ и/или биомаркеров было ранее выполнено в ходе диагностики ТЭЛА, используются его результаты.

В зависимости от результатов оценки дисфункции ПЖ и биомаркеров, пациентов с промежуточным риском дополнительно подразделяют на лиц с промежуточным высоким и промежуточным низким риском (см. рис. 4).

Повышение уровней биомаркеров в сочетании с дисфункцией ПЖ означает промежуточный высокий риск. Таким пациентам при появлении признаков декомпенсации гемодинамики может быть показан ТЛ.

Если выявляется только дисфункция ПЖ или только повышение биомаркеров, а также если оба параметра отрицательны, то риск промежуточный низкий. Пациент нуждается в антикоагуляции.

Описанный подход основан, в частности, на результатах исследования REITHO [32] (см. ниже) и появляется в клинических рекомендациях впервые. Его преимуществом, на наш взгляд, является выделение среди пациентов со стабильной гемодинамикой лиц с наиболее высоким риском, которым может быть полезен ТЛ. В то же время необходимость повторных расчетов по балльной шкале затрудняет работу с пациентом и вряд ли легко войдет в клиническую практику.

**Лечение.** Основой лечения пациента с высоким риском является ТЛ или эмболектomia, а пациента без высокого риска — антикоагуляция. ТЛ может также быть показан пациентам из группы промежуточного высокого риска при ухудшении гемодинамики.

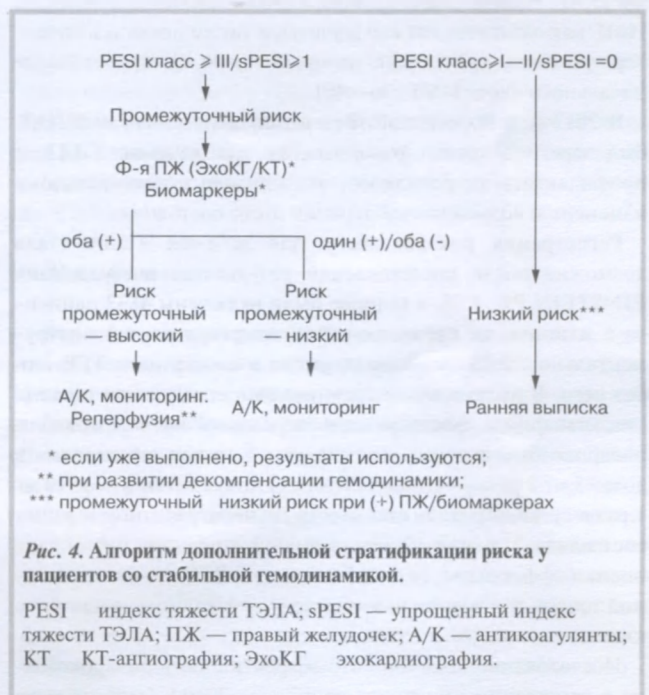
**Лечение ТЭЛА высокого риска.** Пациенту, поступающему в состоянии гипотензии/шока, обеспечивается адекватная интубационная и респираторная поддержка [5, 23].

При подозрении на ТЭЛА, еще до получения окончательного подтверждения диагноза, пациенту назначают антикоагулянтную терапию. Препаратом выбора при массивной ТЭЛА является нефракционированный гепарин [1, 2]. Согласно последним рекомендациям по антитромботической терапии ВТЭ, варфарин назначают с 1-х суток лечения. Длительность терапии гепарином не менее 5 сут, его отменяют в случае если целевое МНО сохраняется в течение 2 дней на уровне  $> 2,0$  [1, 2].

Одновременно в отсутствие противопоказаний начинают процедуру ТЛ, которая приводит к клиническому и/или эхокардиографическому улучшению у 92% пациентов. Перечень противопоказаний к ТЛ значительных изменений не претерпел [1, 5].

Введение фибринолитиков осуществляют с использованием 2- или 12-часового режимов (американские рекомендации [2], в отличие от европейских, предлагают использование только 2-часовых режимов). Более быстрое введение эффективнее, но сопровождается повышением риска кровотечения (средний риск кровотечения 12%). Эффективность основных фибринолитических средств, рекомендуемых при ТЭЛА (стрептокиназа, альтеплаза, урокиназа), сопоставима [5].

Использование ТЛ при стабильной гемодинамике у пациентов с признаками дисфункции ПЖ и повышением уровней биомаркеров изучалось в недавнем исследовании REITHO [32]. ТЛ существенно улучшал исходы, в основном за счет уменьшения риска дестабилизации гемодинамики, однако ценой значимого повышения числа геморрагичес-





ких осложнений, включая внутримозговые кровоизлияния. В связи с этим предложено использование у пациентов этой группы чрескатетерного введения тромболитика в меньшей дозе — такая терапия обладает равной эффективностью по сравнению со стандартным полноточным системным ТЛ. N. Kucher и соавт. [33] использовали для этого введение катетера в ЛА под контролем УЗИ с последующей инфузией тканевого активатора плазминогена из расчета 10 мг для каждого легкого в течение 15 ч. Данное направление с учетом высокой эффективности ТЛ представляется перспективным, особенно если удастся более точно выделить группу пациентов со стабильной гемодинамикой кандидатов на ТЛ, с оптимальным соотношением выгоды и риска.

При ТЭЛА высокого риска и абсолютных противопоказаниях к фибринолизу, его неудаче или критическом состоянии пациента (шок и риск смерти до наступления эффекта ТЛ) рекомендуют чрескожную катетерную или хирургическую эмболектомию [34, 35].

**Лечение ТЭЛА невысокого риска.** Как уже упоминалось, основой терапии является антикоагуляция. Стандартом терапии долгое время служили низкомолекулярные гепарины (НМГ), а позднее фондапаринукс. Возможно как их однократное, так и двукратное введение в лечебной суточной дозе. Нефракционированный гепарин используется при тяжелой хронической почечной недостаточности или высоком риске кровотечения. Длительность терапии составляет не менее 5 дней [1, 2, 5].

Нововведением последних рекомендаций является уточнение сроков назначения варфарина: одновременно с парентеральным антикоагулянтом, с 1-х суток, с отменой НМГ/фондапаринукса после 2 подряд дней целевого МНО.

**Новое в антикоагулянтной терапии ТЭЛА.** В последние несколько лет в стандарты антикоагулянтной терапии ТЭЛА вошли «новые» пероральные антикоагулянты (НПАК). Это прямые ингибиторы Ха фактора ривароксабан и апиксабан (назначаются начиная с 1-х суток как альтернатива режиму НМГ + варфарин), эдоксабан (назначается после курса НМГ как альтернатива варфарину), а также прямой ингибитор тромбина дабигатран, который также назначают после начального курса НМГ [36—40].

В 2013 г. в Российской Федерации первым среди НПАК был зарегистрирован ривароксабан для лечения ТЭЛА и профилактики ее рецидивов, что привело к значительному изменению возможностей терапии этого состояния.

Регистрация ривароксабана для лечения ТЭЛА стала возможна после представления результатов исследования EINSTEIN PE [38], в которое были включены 4833 пациента с клинически проявляющейся, подтвержденной инструментально ТЭЛА невысокого риска в сочетании с ТГВ или без него. В исследовании сравнивались стандартная терапия (эноксапарин с последующим переходом на варфарин) и ривароксабан, который назначался с 1-го дня заболевания в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, а затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Продолжительность антикоагулянтной терапии составляла 3, 6 или 12 мес. Главной конечной точкой для оценки эффективности был 1-й рецидив ВТЭ, главной конечной точкой для оценки безопасности — 1-е большое или иное клинически значимое кровотечение.

Исследование показало, что эффективность ривароксабана в отношении защиты от рецидивов ТЭЛА была не хуже

стандартной терапии, а снижение относительного риска больших кровотечений на фоне ривароксабана составило 51%. Тот же результат наблюдался у лиц старшего возраста (>75 лет), с низкой массой тела (<50 кг) или нарушением функции почек.

В результате ривароксабан был рекомендован для лечения острой ТЭЛА со стабильной гемодинамикой у широкого круга пациентов, включая пожилых, лиц с нарушением функции почек или экстремальными значениями массы тела в фиксированной дозе (в отличие от его назначения при фибрилляции предсердий). Режим дозирования ривароксабана при ВТЭ: 15 мг 2 раза в день первые 3 нед, затем в рамках вторичной профилактики — 20 мг 1 раз в день независимо от возраста и клиренса креатинина. Применение ривароксабана представляет собой выгодную альтернативу длительной терапии варфарином с учетом равной эффективности в предотвращении рецидива ВТЭ и существенно лучшей безопасности, а также отсутствия необходимости лабораторного контроля.

Апиксабан применяется у пациентов, не относящихся к высокому риску, начиная с 1-х суток, в дозировке 10 мг 2 раза в сутки в первые 7 дней, а затем в поддерживающей дозе 5 мг 2 раза в сутки. Дабигатран назначают после начального периода терапии НМГ/фондапаринуксом в дозе 150 (110) мг 2 раза в зависимости от возраста и функции почек. Дозировка эдоксабана составляет 60 (30) мг 1 раз в сутки в зависимости от возраста и функции почек. В настоящее время для лечения и вторичной профилактики ВТЭ в Российской Федерации зарегистрированы только два НПАК: ривароксабан и дабигатран.

**Применение кава-фильтров.** В случае невозможности назначения перорального антикоагулянта или его недостаточной эффективности с целью вторичной профилактики ТЭЛА применяется имплантация кава-фильтра [41]. В отсутствие противопоказаний целесообразно сочетание имплантации кава-фильтра с антикоагулянтной терапией.

В целом в новых рекомендациях наблюдается тенденция к сокращению использования кава-фильтров. Например, распространенный проксимальный тромбоз системы нижней полой вены или флотирующие тромбы больше не служат показанием к имплантации кава-фильтра.

Предпочтительнее использование непостоянных кава-фильтров, которые можно удалить после исчезновения показаний (временные в течение нескольких дней, удаляемые через более длительное время). Наличие постоянного кава-фильтра осложняется повторным ТГВ (20%) и посттромботическим синдромом (40%). В течение 5 лет у 22% пациентов возникает окклюзия постоянного кава-фильтра [1].

**ТЭЛА при беременности.** ТЭЛА является ведущей причиной материнской смертности в экономически развитых странах, при этом диагностика ТЭЛА у беременных затруднена: повышение уровня D-димера встречается в норме, а использование инструментальных исследований, связанных с облучением, нежелательно. Диагностическая ценность стандартных алгоритмов клинической вероятности при ТЭЛА не изучалась, однако ТЭЛА не выявлялась у беременных с оценкой по оригинальной шкале Wells <6 баллов [42].

Согласно Рекомендациям ЕОК при количественной оценке D-димера следует использовать обычный норматив. Отрицательный результат теста на D-димер исключает ТЭЛА, а при положительном результате диагностичес-



кий поиск может быть продолжен с использованием УЗИ вен нижних конечностей и/или вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии. Нормальный результат сцинтиграфии имеет ту же надежность в исключении ТЭЛА, что и КТ-ангиография (последняя нежелательна из-за высокой дозы облучения) [43].

**Вторичная профилактика.** Оптимальная длительность вторичной антикоагулянтной профилактики. Без профилактики у пациентов с ВТЭ рецидив в течение 3 мес наблюдается в 20–47% случаев [5]. Вторичная антикоагулянтная профилактика в течение 3 мес является обязательной для всех пациентов.

Целесообразность и длительность последующей антикоагулянтной терапии долгое время служат предметом дискуссий и определяются соотношением риска кровотечения и риска рецидива ВТЭ [44]. Европейские Рекомендации определяют категории пациентов, которые нуждаются в неопределенно долгой (пожизненной) антикоагулянтной профилактике. Наибольший риск рецидива существует у онкологических больных около 20% в течение 1-го года. В связи с этим антикоагуляция проводится до эрадикации заболевания или пожизненно. В то же время при устранении явной обратимой причины ТЭЛА (операция, травма, иммобилизация, беременность, прием перорального контрацептива), прием антикоагулянта по прошествии 3 мес, как правило, прекращают.

Если действие фактора риска ТЭЛА невозможно устранить (антифосфолипидный синдром, наследственная тромбофилия), оправдана более длительная антикоагуляция. Среди пациентов с тромбофилией выявление волчаночного антикоагулянта, дефицита протеина С или S, гомозиготной Лейденской мутации или мутации гена протромбина G20210A служит основанием для пожизненной антикоагулянтной терапии. Пожизненная антикоагуляция также обычно проводится лицам с повторным неспровоцированным эпизодом ТЭЛА.

Лицам с первым неспровоцированным эпизодом ТЭЛА и низким риском кровотечения показана неопределенно долгая антикоагуляция. Риск рецидива ВТЭ и кровотечения рекомендуется оценивать повторно с интервалом 12 мес. Резидуальный проксимальный ТГВ и повышение уровня D-димера на фоне продолжающейся антикоагуляции служат основанием для ее продления [44].

При решении вопроса о риске кровотечения American College of Chest Physicians [2] рекомендует расчет количества факторов риска по специальной шкале (за каждый фактор присваивается 1 балл) [2]:

- Возраст >65 лет
- Кровотечение в анамнезе
- Злокачественная опухоль
- Хроническая почечная недостаточность
- Хроническая печеночная недостаточность
- Тромбоцитопения
- Инсульт в анамнезе
- Сахарный диабет
- Сопутствующее лечение антитромбоцитарными препаратами
- Анемия
- Лабильное международное нормализованное отношение
- Сочетанные заболевания и снижение подвижности
- Недавняя хирургическая операция

- Частые падения
- Алкоголизм

Риск кровотечения считается высоким, если набирается 2 балла или более в этом случае приходится более тщательно взвесить показания к продолжению антикоагулянтной терапии.

**Выбор препарата для вторичной антикоагулянтной профилактики ТЭЛА.** Стандартным препаратом для вторичной профилактики длительное время являлся варфарин, однако в свете новых рекомендаций НПАК представляется его перспективной альтернативой, особенно при необходимости более длительной терапии. У онкологических больных препаратами выбора в первые 3–6 мес являются НМГ затем возможен переход на пероральные антикоагулянты.

Вопросам применения НПАК для длительной вторичной профилактики ВТЭ был посвящен ряд исследований, которые показали, что НПАК имеют равную эффективность при большей безопасности, в первую очередь, в отношении больших кровотечений.

Эффект увеличения длительности вторичной профилактики оценивался в исследовании EINSTEIN Ext [45], где эффективность и безопасность ривароксабана 20 мг/сут оценивалась в сравнении с плацебо при его назначении на 6–12 мес пациентам, закончившим 6–12-месячный курс вторичной профилактики по поводу эпизода острой ВТЭ. Решение о прекращении или продлении стандартного курса вторичной профилактики принимал лечащий врач. Частота ВТЭ составляла в группе ривароксабана 1,3%, а в группе плацебо 7,1% ( $p < 0,001$ ), что соответствовало 82% снижению относительного риска рецидива ВТЭ в целом, независимо от клинической ситуации. Частота кровотечений в группе ривароксабана была ожидаемо выше, чем в группе плацебо, но абсолютное число кровотечений было небольшим. В результате длительное применение ривароксабана предотвращало 34 эпизода повторной ВТЭ за счет развития 4 больших кровотечений.

Таким образом, использование ривароксабана в течение периода более длительного, чем принято по обычным критериям, представляется перспективным оно может принести дополнительную защиту от рецидива ТЭЛА без существенного повышения риска кровотечения. Его применение тем более оправдано у лиц, имеющих очевидные показания к долгосрочной антикоагулянтной терапии после эпизода ТЭЛА.

## Заключение

Высокая распространенность, высокая летальность, диагностические сложности, неадекватное применение профилактических мероприятий определяют клиническую значимость проблемы тромбоземболии легочной артерии. В то же время реальная клиническая практика, особенно в части диагностики тромбоземболии легочной артерии, по-прежнему во многих случаях не соответствует принятым международным рекомендациям. Рекомендации по тромбоземболии легочной артерии Европейского общества кардиологов от 2014 г содержат полноценные алгоритмы диагностики и лечения для пациентов различных категорий и включают ряд важных уточнений по сравнению с предшествующими.



В отношении профилактики и лечения тромбоэмболии легочной артерии важнейшим обновлением новых Рекомендаций является уточнение роли «новых» пероральных антикоагулянтов. Применение адекватной антитромботической терапии

позволяет во многих случаях с успехом лечить это опасное заболевание даже у наиболее тяжелых пациентов, а также осуществлять эффективную профилактику у лиц, имеющих факторы риска рецидива тромбоэмболии легочной артерии.

#### Сведения об авторе:

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Кафедра госпитальной терапии и кардиологии им. М.С. Кушаковского

Берштейн Л.Л. – д.м.н., проф. кафедры.

E-mail: L\_berstein@yahoo.com

#### Information about the author:

North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.-Petersburg

Department of hospital therapy and cardiology named after M.S. Kuszakowski

Berstein L.L. – MD, professor of the department.

E-mail: L\_berstein@yahoo.com

## ЛИТЕРАТУРА

1. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology. 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). Eur Heart J. 2014;35(43):3033–3073.
2. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J., Prandoni P., Bounameaux H., Goldhaber S.Z., Nelson M.E., Wells P.S., Gould M.K., Dentali F., Crowther M., Kahn S.R. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141; e419S–e494S.
3. Savelyev V.S., Chazov E.I., Gusev E.I., Kirienko A.I. Phlebology Association of Russia. Russian Society of surgeons. National atherothrombosis society. Russian clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolism. M. Planida 2012;63 p. Russian. (Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И. Ассоциация флебологов России. Всероссийское общество хирургов. Национальное общество по атеротромбозу. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. М., ПЛАНИДА 2012;63с).
4. Bershteyn L. Contemporary approaches to diagnosis, treatment and prevention of pulmonary embolism. Cardiosomatica 2014;5(1):42–50. Russian (Берштейн Л.Л. Современные подходы к диагностике, лечению и профилактике тромбоэмболии легочной артерии. Кардиосоматика 2014;5:1:42–50).
5. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galie N., Pruszczyk P., Bengel F., Brady A.J., Ferreira D., Janssens U., Klepetko W., Mayer E., Remy-Jardin M., Bassand J.P. 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. Eur Heart J 2008; 29:2276–2315.
6. Gibson N.S., Sohne M., Kruip M.J., Tick L.W., Gerdes V.E., Bossuyt P.M., Wells P.S., Buller H.R. Christopher study investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. Thromb Haemost 2008;99(1):229–234.
7. Klok F.A., Mos I.C., Nijkeuter M., Righini M., Perrier A., Le Gal G., Huisman M.V. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. Arch Intern Med 2008;168(19):2131–2136.
8. Le Gal G., Righini M., Roy P.M., Sanchez O., Aujesky D., Bounameaux H., Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. Ann Intern Med 2006;144(3):165–171.
9. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M., Ginsberg J.S., Kearon C., Gent M., Turpie A.G., Bormanis J., Weitz J., Chamberlain M., Bowie D., Barnes D., Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. Thromb Haemost 2000;83(3):416–420.
10. Kucher N., Luder C.M., Dörmhöfer T., Windecker S., Meier B., Hess O.M. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. Eur Heart J 2003;24(4):366–376.
11. Mehta N., Baron B.J., Stone M.B. Successful thrombolysis of massive pulmonary embolism. Acad Emerg Med 2011;18(3):e27–28.
12. Brunetti N.D., Ieva R., Correale M., De Gennaro L., Pellegrino P.L., Dioguardi E., Bux F., Di Biase M. Massive pulmonary embolism immediately diagnosed by transthoracic echocardiography and treated with tenecteplase fibrinolysis. J Thromb Thrombolysis. 2009;28(2):238–241.
13. den Exter P.L., van Es J., Klok F.A., Kroft L.J., Kruip M.J., Kamphuisen P.W., Büller H.R., Huisman M.V. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. Blood 2013;122(7):1144–1149.
14. Carrier M., Righini M., Wells P.S., Perrier A., Anderson D.R., Rodger M.A., Pleasance S., Le Gal G. 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.
15. Dentali F., Ageno W., Becattini C., Galli L., Gianni M., Riva N., Imberti D., Squizzato A., Venco A., Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. Thromb Res 2010;125(6):518–522.
16. Abdel-Razeq H.N., Mansour A.H., Ismael Y.M. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome: a



- comprehensive cancer center experience. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:153–158.
17. Krivec B., Voga G., Zuran I., Skale R., Pareznik R., Podbregar M., Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112(5):1310–1316.
18. Pruszczyk P.I., Torbicki A., Kuch-Wocial A., Szulc M., Pachó R. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85(6):628–634.
19. D Scarvelis, PS Wells. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006;175(9):1087–1092.
20. Kearon C., Ginsberg J.S., Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):1044–1049.
21. Perrier A., Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128(3):243–245.
22. Casazza F., Bongarzone A., Centonze F., Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79(10):1433–1435.
23. Wood K.E. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002; 121:877–905.
24. van Beek E.J., Reekers J.A., Batchelor D.A., Brandjes D.P., Büller H.R. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415–419.
25. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W., Büller H.R., Zwiderman A.H., Bossuyt P.M. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296–304.
26. Stein P.D., Hull R.D., Patel K.C., Olson R.E., Ghali W.A., Brant R., Biel R.K., Bharadia V., Kalra N.K. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140:589–602.
27. Vorobyeva N.M., Panchenko E.P., Dobrovolsky A.B., Titaeva E.V. D-dimer increase in cardiovascular patients free of thromboembolic complications: what is its cause and how to manage it? *Angiology and vascular surgery* 2010;16:34–41. Russian (Воробьева Н.М., Панченко Е.П., Добровольский А.Б., Титаева Е.В. Повышение Д-димера у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями без тромбоэмболических осложнений: с чем это связано и что делать? *Ангиология и сосудистая хирургия* 2010;16(4):34–41).
28. Cosmi B., Nijkeuter M., Valentino M., Huisman M.V., Barozzi L., Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2011;6(6):521–528.
29. Miniati M., Pistolesi M., Marini C., Di Ricco G., Formichi B., Prediletto R., Allescia G., Tonelli L., Sostman H.D., Giuntini C. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5):1387–1393.
30. Jiménez D., Aujesky D., Moores L., Gómez V., Lobo J.L., Uresandi F., Otero R., Monreal M., Muriel A., Yusen R.D. RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383–1389.
31. Righini M., Roy P.M., Meyer G., Verschuren F., Aujesky D., Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):2115–2117.
32. The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012;163(1):33–38.
33. Kucher N., Boekstegers P., Müller O.J., Kupatt C., Beyer-Westendorf J., Heitzer T., Tebbe U., Horstkotte J., Müller R., Blessing E., Greif M., Lange P., Hoffmann R.T., Werth S., Barmeyer A., Härtel D., Grünwald H., Empen K., Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129(4):479–486.
34. Aymard T., Kadner A., Widmer A., Basciani R., Tevaearai H., Weber A., Schmidli J., Carrel T. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43(1):90–94.
35. Kuo W.T., Gould M.K., Louie J.D., Rosenberg J.K., Sze D.Y., Hofmann L.V. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(11):1431–1440.
36. Steffel J., Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism. *Eur Heart J* 2011; 32: 1968–1976.
37. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z., Schellong S., Eriksson H., Mismetti P., Christiansen A.V., Friedman J., Le Mauf F., Peter N., Kearon C. RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772.
38. EINSTEIN-PE Investigators, Büller H.R., Prins M.H., Lensin A.W., Decousus H., Jacobson B.F., Minar E., Chlumsky J., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Cohen A., Berkowitz S.D., Bounameaux H., Davidson B.L., Misselwitz F., Gallus A.S., Raskob G.E., Schellong S., Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–1297.
39. Agnelli G., Buller H.R., Cohen A., Curto M., Gallus A.S., Johnson M., Masiukiewicz U., Pak R., Thompson J., Raskob G.E., Weitz J.I.; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
40. Iavelov I.S. Anticoagulant therapy for the prevention and treatment of venous thromboembolism. *Phlebology (Flebologia)* 2010;4:4–14. Russian. (Явелов И.С. Антикоагулянтная терапия в профилактике и лечении венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2010;4:4–14).
41. Chung J., Owen R.J. Using inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism. *Can. Fam. Physician.* 2008;54(1):49–55.
42. O'Connor C., Moriarty J., Walsh J., Murray J., Coulter-Smith S., Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(12): 1461–1464.
43. Ridge C.A., McDermott S., Freyne B.J., Brennan D.J., Collins C.D., Skehan S.J. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(5):1223–1227.
44. Kearon C., Akl E.A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794.
45. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B., Buller H.R., Decousus H., Gallus A.S., Lensing A.W., Misselwitz F., Prins M.H., Raskob G.E., Segers A., Verhamme P., Wells P., Agnelli G., Bounameaux H., Cohen A., Davidson B.L., Piovela F., Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.

Поступила 03.02.14 (Recieved 03.02.14)