

Тромбоэмболия легочной артерии: клинические рекомендации Европейского общества кардиологов (2014)*

По материалам: 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism – web addenda.

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.

DOI:10.1093/eurheartj/ehu283

Резюме

В данных Клинических рекомендациях суммированы все современные доказательства по диагностике и лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В отличие от предыдущей версии рекомендаций, в данном документе представлены упрощенные варианты клинических прогностических шкал, подробно рассмотрена стратификация риска летального исхода, включая промежуточные степени риска, представлены новые подходы к АКТ, в т. ч. системному тромболизису и катетерным методам лечения, терапии антагонистом витамина К, определено место новых пероральных антикоагулянтов в терапии ТЭЛА.

Ключевые слова: рекомендации, тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоз, шок, гипотензия, торакалгия, одышка, сердечная недостаточность, диагностика, антикоагулянты, тромболизис.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-649-684

Pulmonary embolism: clinical guidelines of European Society of Cardiology (2014)*

The Task Force of the European Society of Cardiology for diagnosis and management of pulmonary embolism

Summary

These clinical recommendations summarized currently available evidence on diagnosis and management of patients with pulmonary embolism. When compared to previous version of recommendations, this document has introduced simplified clinical prognostic scales and a new risk stratification system including intermediate risk. Novel approach to anticoagulant therapy have been also reviewed including systemic thrombolysis, catheter-directed treatment, vitamin K antagonists and new oral anticoagulants.

Key words: recommendations, pulmonary embolism, venous thromboembolism, shock, hypotension, chest pain, dyspnea, heart failure, diagnosis, anticoagulants, thrombolysis.

Лечение острой фазы

Гемодинамическая и респираторная поддержка

Острая недостаточность правого желудочка (ПЖ), приводящая к снижению системного выброса, является основной причиной смерти больных с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) с высоким риском ранней летальности. Таким образом, этим больным крайне необходима поддержка жизненно важных функций. В экспериментальных исследованиях показано, что агрессивное увеличение объема циркулирующей крови не несет пользы и может ухудшить состояние ПЖ из-за его механического растяжения или за счет рефлекторного снижения сократимости [263]. С другой стороны, умеренные (500 мл) инфузии жидкости могут повысить сердечный индекс у пациентов с ТЭЛА и исходным снижением этого показателя на фоне нормального артериального давления (АД) [264].

Нередко возникает необходимость использования вазопрессоров одновременно с фармакологической, хирургической или интервенционной реперфузией (или перед ней). При воздействии нор-

адреналина улучшается не только функция ПЖ за счет прямого положительного инотропного эффекта, но и коронарный кровоток в ПЖ за счет стимуляции α -адренорецепторов периферических сосудов и повышения системного АД. Использование норадреналина, возможно, должно ограничиваться только при наличии артериальной гипотензии. По результатам небольших серийных наблюдений добу-тамин и / или допамин также могут применяться при ТЭЛА с низким сердечным индексом и нормальным АД, однако повышение сердечного индекса выше физиологического уровня может усугубить вентиляционно-перфузионный дисбаланс из-за перераспределения кровотока из (частично) обтурированных в неповрежденные сосуды [265]. Адреналин (эпинефрин) сочетает в себе положительные свойства норадреналина и добутамина, не обладая системными вазодилатирующими эффектами последнего, что может иметь преимущества у больных с ТЭЛА и шоком.

* — Окончание. Начало см. в № 5 / 2015

При использовании вазодилататоров снижается давление в легочной артерии (ЛА) и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), но основные побочные эффекты связаны с недостаточной специфичностью этих препаратов для легочного кровотока при системном (внутривенном) назначении. По результатам небольших клинических исследований у больных с ТЭЛА при ингаляции оксида азота может улучшиться гемодинамика и газообмен [266, 267]. Предварительно показано, что при использовании левосимендана может восстановиться баланс между ЛА и ПЖ при острой ТЭЛА за счет сочетания вазодилатации легочных сосудов и повышения сократимости ПЖ [268].

У пациентов с острой ТЭЛА нередко развиваются гипоксемия и гипокания, но в большинстве случаев они выражены умеренно. При открытом овальном окне может усиливаться гипоксемия за счет шунтирования крови, если давление в правом предсердии превосходит давление в левом предсердии [80]. Гипоксемия обычно исчезает при назначении кислорода. Если требуется искусственная вентиляция легких (ИВЛ), следует отслеживать ее нежелательное влияние на гемодинамику. В частности, положительное внутригрудное давление, создаваемое при ИВЛ, может уменьшить венозный возврат и усугубить недостаточность ПЖ у больных с массивной ТЭЛА. Таким образом, следует осторожно пользоваться положительным конечным экспираторным давлением. Для удержания постоянного конечного экспираторного давления (плато) < 30 мм вод. ст. следует поддерживать низкий дыхательный объем (примерно 6 мл на 1 кг тощей массы тела).

Доказательства, полученные в экспериментальных исследованиях, свидетельствуют, что при массивной ТЭЛА может дать эффект экстракорпоральная сердечно-легочная поддержка [269]. Это мнение подтверждается отдельными описаниями клинических случаев и серийными наблюдениями [270–272].

Антикоагулянты

Пациентам с острой ТЭЛА показана антикоагулянтная терапия (АКТ), цель которой — предотвращение раннего летального исхода и рецидивов клинически значимой или фатальной венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Стандартная длительность АКТ составляет ≤ 3 мес. (см. также раздел «Длительность АКТ»). В течение этого периода острофазовое лечение состоит из назначения парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина — НФГ, низкомолекулярного гепарина — НМГ или фондапаринукса) в первые 5–10 дней. Парентеральный гепарин должен перекрывать начало действия антагониста витамина К (АВК) либо продолжать терапию одним из новых пероральных антикоагулянтов — дабигатраном или эдоксабаном. Если вместо них можно использовать пероральные ривароксабан или апиксабан, они должны назначаться сразу или через 1–2 дня от начала терапии НФГ, НМГ или фондапаринуксом. В этом случае острофазовая терапия со-

стоит из увеличенной дозы перорального антикоагулянта в течение первых 3 нед. (для ривароксабана) или первых 7 нед. (для апиксабана).

Иногда после оценки индивидуального риска рецидивов по сравнению с риском кровотечений для вторичной профилактики ТЭЛА может проводиться длительная АКТ — дольше 3 мес. или бессрочно.

Парентеральная АКТ

У больных с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА (см. раздел «Диагностика ТЭЛА») парентеральная АКТ должна начинаться еще до получения результатов диагностических исследований. Можно достичь немедленной антикоагуляции с помощью парентеральных антикоагулянтов, таких как внутривенный НФГ, подкожное введение НМГ или фондапаринукса. Для начальной АКТ при ТЭЛА НМГ и фондапаринукс предпочтительнее НФГ, т. к. они несут меньшей риск серьезных кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении [273–276]. С другой стороны, НФГ рекомендуется лицам, у которых планируется первичная реперфузия, пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл / мин) и тяжелым ожирением. Эти рекомендации связаны с коротким периодом полужизни НФГ, простотой мониторингирования его антикоагулянтного эффекта и быстрой обратимостью его действия с помощью протамина. Доза НФГ подбирается по величине активированного частичного тромбопластинового времени [277].

НМГ, разрешенные для лечения острой ТЭЛА, приведены в табл. 12. При приеме НМГ не требуется частый контроль, но во время беременности следует периодически измерять активность антифактора Ха [279]. Пиковые значения антифактора Ха измеряются через 4 ч после последней инъекции, мини-

Таблица 12
НМГ и пентасакхарид (фондапаринукс),
используемые для лечения ТЭЛА
Table 12

Low-molecular-weight heparins and pentasaccharide (fondaparinux) approved for the treatment of pulmonary embolism

Препарат	Доза	Интервалы между введением
Эноксапарин	1,0 мг / кг или 1,5 мг / кг ^a	Каждые 12 ч 1 раз в день ^a
Тинзапарин	175 Ед / кг	1 раз в день
Далтепарин	100 МЕ / кг ^b или 200 МЕ / кг ^b	Каждые 12 ч ^b 1 раз в день ^b
Надропарин ^c	86 МЕ / кг или 171 МЕ / кг	Каждые 12 ч 1 раз в день
Фондапаринукс	5 мг (при массе тела < 50 кг) 7,5 мг (при массе тела 50–100 кг) 10 мг (при массе тела > 100 кг)	1 раз в день

Примечание: ^a – введение эноксапарина 1 раз в сутки в дозе 1,5 мг / кг разрешено при стационарном лечении пациентов с ТЭЛА в США и в некоторых странах Европы; ^b – у онкологических больных далтепарин назначается в дозе 200 МЕ / кг массы тела (максимально 18 000 МЕ) 1 раз в сутки в течение 1 мес., затем 150 МЕ / кг 1 раз в день в течение 5 мес. [278]. Затем назначают АВК или низкомолекулярный гепарин неопределенно долго либо до излечения онкологического заболевания; ^c – надропарин разрешен для лечения больных ТЭЛА в некоторых странах Европы.

мальные значения — непосредственно перед приемом очередной дозы НМГ. Целевой уровень составляет 0,6–1,0 МЕ / мл для введения препарата 2 раза в сутки и 1,0–2,0 МЕ / мл — для введения 1 раз в сутки [280].

Фондапаринукс — селективный ингибитор фактора Ха, который назначается 1 раз в сутки подкожно в дозе, скорректированной по массе тела больного, без необходимости контроля коагуляции (см. табл. 12). У больных с острой ТЭЛА и отсутствием показаний к тромболитической терапии частота рецидивов ВТЭ и серьезных кровотечений на фоне терапии фондапаринуксом аналогична этим показателям на фоне лечения внутривенным НФГ [281]. Для фондапаринукса нет доказанных случаев гепарининдуцированной тромбоцитопении [282]. Подкожное введение фондапаринукса противопоказано больным с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл / мин), поскольку он может накапливаться и повышать риск кровотечений. Аккумуляция фондапаринукса также возможна у больных с умеренно выраженной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–50 мл / мин), следовательно, у таких больных доза фондапаринукса должна быть снижена на 50 % [283].

Антагонисты витамина К

Пероральная АКТ должна быть начата как можно раньше, желательно в тот же день, что и парентеральная АКТ. АВК считались «золотым стандартом» пероральной антикоагуляции в течение > 50 лет, и сейчас варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фениндион и флунидион остаются основными антикоагулянтами, назначаемыми при ТЭЛА [284]. АКТ с использованием НФГ, НМГ и фондапаринукса должна продолжаться как минимум 5 дней, пока международное нормализованное отношение (МНО) не установится на уровне 2,0–3,0 в течение 2 дней подряд [285].

Лечение варфарином можно начинать в дозе 10 мг у амбулаторных больных моложе 60 лет без серьезных сопутствующих заболеваний и в дозе 5 мг — у пожилых пациентов и госпитализированных. Суточная доза корректируется по уровню МНО в течение 5–7 последующих дней до достижения целевого уровня МНО (2,0–3,0). Фармакогенетический экспресс-тест позволяет повысить точность дозирования варфарина [286, 287]. Вариабельность дозирования варфарина обусловлена полиморфизмом 2 генов в > 1/3 случаев. Один ген определяет активность цитохрома CYP2C9 — печеночного изофермента, который метаболизирует S-энантиомер варфарина в его неактивную форму, тогда как другой ген определяет активность витамин-К-эпоксидредуктазы — фермента, продуцирующего активную форму витамина К [288]. Фармакогенетические алгоритмы объединяют генотип и клиническую информацию и позволяют подобрать дозу варфарина в соответствии с этими данными. В исследовании [289] (2012) показано, что по сравнению со стандартным лечением при подборе дозы варфарина снижается частота

эпизодов выхода МНО за пределы целевых значений на 10 % в месяц, прежде всего благодаря уменьшению числа эпизодов снижения МНО < 1,5. Эти показатели сопровождаются снижением частоты тромбоза глубоких вен (ТГВ) на 66 %. В 2013 г. опубликованы 3 крупных рандомизированных исследования [290–292], в которых основным конечным показателем был процент времени удержания МНО в терапевтических пределах (суррогатный маркер качества антикоагуляции) в течение первых 4–12 нед. лечения. У больных ($n = 455$) генотипически ориентированная «у постели больного» дозировка варфарина привела к достоверному, хотя и умеренному увеличению времени удержания МНО в терапевтических пределах в течение первых 12 нед. лечения по сравнению с фиксированным 3-дневным режимом «нагрузочного дозирования» (67,4 % vs 60,3 %; $p < 0,001$). Среднее время для достижения терапевтического МНО сократилось с 29 до 21 дня [292]. В исследовании [291] у больных ($n = 1\,015$) сравнивался подбор доз варфарина на основании генотипирования в сочетании с клиническими данными с подбором доз только на основании клинических данных. Ни в одной из групп не выявлено достоверного увеличения времени удержания МНО в терапевтических пределах в период между 4-м и 28-м днями терапии. Отсутствие достоверной разницы также продемонстрировано в исследовании [290] ($n = 548$) при сравнении аценокумарола и фенпрокумона, дозы которых подбирались с помощью генотипирования «у постели больного» в сочетании с клиническими данными (возраст, пол, рост, масса тела, прием амиодарона) либо только по клиническим данным.

Таким образом, по результатам последних исследований показано, что при фармакогенетическом тестировании в сочетании с клиническими показателями качество антикоагуляции не улучшается. Результаты исследований позволяют предположить, что подбор дозы на основании клинических показателей может быть более эффективным, чем режим фиксированных доз; также подчеркивается необходимость улучшения обратной связи между измерением МНО и индивидуальной коррекцией доз.

Новые пероральные антикоагулянты

В табл. 13 суммированы дизайн и основные результаты клинических исследований III фазы, посвященных АКТ острого периода ТЭЛА и ВТЭ с использованием новых пероральных антикоагулянтов, не связанных с метаболизмом витамина К. В исследовании RE-COVER прямой ингибитор тромбина дабигатран сравнивался с варфарином при лечении ВТЭ [293]. Основным конечным показателем была частота рецидивов клинически значимой и подтвержденной объективными методами ВТЭ в течение 6 мес. В исследовании ($n = 2\,539$) у 21 % больных отмечены только ТЭЛА и 9,6 % — ТЭЛА + ВТЭ. В обеих группах в первые 10 дней назначались парентеральные антикоагулянты. По эффективности дабигатран не уступал варфарину (*hazard ratio* (отно-

Таблица 13

Обзор клинических исследований III фазы новых пероральных антикоагулянтов, не относящихся к АВК, для лечения острой фазы и стандартной продолжительности АКТ после ВТЭ

Table 13

Overview of phase III clinical trials with non-vitamin K-dependent new oral anticoagulants (NOACs) for the acute-phase treatment and standard duration of anticoagulation after VTE

Препарат	Исследование	Дизайн	Лечение и дозы	Длительность лечения, мес.	n	Показатель эффективности (результат)	Показатель безопасности (результат)
Дабигатран	RE-COVER [293]	Двойное слепое с двойным плацебо-контролем	Эноксапарин / дабигатран (150 мг 2 раза в день)* по сравнению с эноксапарином / варфарином	6	2 539 (острая ВТЭ)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,4 % на фоне терапии дабигатраном vs 2,1 % на фоне терапии варфарином	Серьезные кровотечения: 1,6 % на фоне терапии дабигатраном vs 1,9 % на фоне терапии варфарином
	RE-COVER II [294]	Двойное слепое с двойным плацебо-контролем	Эноксапарин / дабигатран (150 мг 2 раза в день)* по сравнению с эноксапарином / варфарином	6	2 589 (острая ВТЭ)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,3 % на фоне терапии дабигатраном vs 2,2 % на фоне терапии варфарином	Серьезные кровотечения: 15 больных на фоне терапии дабигатраном vs 22 больных на фоне терапии варфарином
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT [295]	Открытое	Ривароксабан (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед., затем 20 мг 1 раз в день) по сравнению с эноксапарином / варфарином	3, 6, 12	3 449 (острый ТГВ)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,1 % на фоне терапии ривароксабаном vs 3,0 % на фоне терапии варфарином	Серьезные или небольшие клинически значимые кровотечения: 8,1 % на фоне терапии ривароксабаном vs 8,1 % на фоне терапии варфарином
	EINSTEIN-PE [296]	Открытое	Ривароксабан (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед., затем 20 мг 1 раз в день) по сравнению с эноксапарином / варфарином	3, 6, 12	4 832 (острая ТЭЛА)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,1 % на фоне терапии ривароксабаном vs 1,8 % на фоне терапии варфарином	Серьезные или небольшие клинически значимые кровотечения: 10,3 % на фоне терапии ривароксабаном vs 11,4 % на фоне терапии варфарином
Апиксабан	AMPLIFY [297]	Двойное слепое с двойным плацебо-контролем	Апиксабан (10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день) по сравнению с эноксапарином / варфарином	6	5 395 (острые ТГВ или ТЭЛА)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,3 % на фоне терапии апиксабаном vs 2,7 % на фоне терапии варфарином	Серьезные кровотечения: 0,6 % на фоне терапии апиксабаном vs 1,8 % на фоне терапии варфарином
Эдоксабан	Hokusai-VTE [298]	Двойное слепое с двойным плацебо-контролем	НМГ / эдоксабан (60 мг 1 раз в день; 30 мг 1 раз в день, если клиренс креатинина 30–50 мл / мин или масса тела < 60 кг) по сравнению с НМГ или варфарином	3–12	8 240 (острые ТГВ и / или ТЭЛА)	Рецидив ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 3,2 % на фоне терапии эдоксабаном vs 3,5 % на фоне терапии варфарином	Серьезные или небольшие клинически значимые кровотечения: 8,5 % на фоне терапии эдоксабаном vs 10,3 % на фоне терапии варфарином

Примечание: * – разрешенные дозы дабигатрана составляют 150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день.

Note: * Approved doses of dabigatran are 150 mg b.i.d. and 110 mg b.i.d.

сительный риск), рассчитанный для кривых выживания – HR) – 1,10; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,65–1,84). Частота эпизодов серьезных кровотечений достоверно не различалась между группами (см. табл. 13), но на фоне терапии дабигатраном во всех случаях кровотечения возникали реже (HR – 0,71; 95%-ный ДИ – 0,59–0,85). Эти результаты были подтверждены в исследовании «двойнике» RE-COVER II ($n = 2\ 589$) [294] (основной конечный показатель: HR – 1,08; 95%-ный ДИ – 0,64–1,80; риск серьезных кровотечений: HR – 0,69; 95%-ный ДИ – 0,36–1,32) (см. табл. 13). В целом в популяции участников обоих исследований RE-COVER HR эффективности дабигатрана составил 1,09 (95%-ный ДИ – 0,76–1,57), для серьезных кровотечений – 0,73 (95%-ный ДИ – 0,48–1,11) [294].

В исследованиях EINSTEIN-DVT и EINSTEIN-RE [295, 296] сравнивалась монотерапия пероральным прямым ингибитором фактора Ха ривароксабаном (15 мг 2 раза в сутки в течение 3 нед., затем 20 мг 1 раз в сутки) и терапия эноксапарином / варфарином у больных ВТЭ; исследования были рандомизированными открытыми с дизайном меньшей эффективности. В исследовании EINSTEIN-RE прини-

мали участие пациенты ($n = 4\ 832$) с острой клинически значимой ТЭЛА с ТГВ или без такового. Ривароксабан был не менее эффективным, чем стандартная терапия (основной конечный показатель – рецидивы клинически значимой ВТЭ; HR – 1,12; 95%-ный ДИ – 0,75–1,68). Основным показателем безопасности были серьезные или небольшие, но клинически значимые кровотечения, которые возникали с одинаковой частотой в обеих группах (для ривароксабана HR – 0,90; 95%-ный ДИ – 0,76–1,07) (см. табл. 13), однако серьезные кровотечения были реже в группе ривароксабана, чем в группе стандартной терапии (1,1 % vs 2,2 %; HR – 0,49; 95%-ный ДИ – 0,31–0,79).

В исследовании AMPLIFY сравнивалась монотерапия пероральным прямым ингибитором фактора Ха апиксабаном (10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 1 раз в сутки) с традиционной терапией (эноксапарин / варфарин) у пациентов с острой ВТЭ ($n = 5\ 395$) [297]. Основным конечным показателем была частота рецидивов клинически значимой ВТЭ или летальных исходов, связанных с ВТЭ. Основным показателем безопасности была частота серьезных кровотечений и серьезных +

небольших, но клинически значимых кровотечений. Апиксабан был не менее эффективен, чем традиционная терапия (относительный риск — отношение вероятности появления событий (*relative risk*— RR) — 0,84; 95%-ный ДИ — 0,60–1,18). Серьезные кровотечения возникали реже на фоне терапии апиксабаном, чем при традиционной терапии (RR — 0,31; 95%-ный ДИ — 0,17–0,55; $p < 0,001$ для превосходящей эффективности) (см. табл. 13). Комбинированный конечный показатель частоты серьезных + небольших, но клинически значимых кровотечений составил 4,3 % в группе апиксабана и 9,7 % — в группе традиционной терапии (RR — 0,44; 95%-ный ДИ — 0,36–0,55; $p < 0,001$).

В исследование Hokusai-VTE сравнивалась терапия пероральным прямым ингибитором фактора Ха эдоксабаном и традиционная терапия у больных с острой ВТЭ ($n = 8\,240$) (из них у 3\,319 установлена ТЭЛА), которые сначала получали терапию гепарином ≥ 5 дней (см. табл. 13) [298]. Больные получали эдоксабан в дозе 60 мг 1 раз в сутки, которая при клиренсе креатинина 30–50 мл / мин или массе тела < 60 кг снижалась до 30 мг 1 раз в сутки, либо варфарин. Длительность терапии составила 3–12 мес. Все пациенты наблюдались в течение 12 мес. Эдоксабан был не менее эффективным, чем варфарин: для рецидивов клинически значимой ВТЭ или фатальной ТЭЛА (основной конечный показатель) RR — 0,89; 95%-ный ДИ — 0,70–1,13. Основной показатель безопасности — серьезные + небольшие, но клинически значимые кровотечения — был ниже в группе эдоксабана (HR — 0,81; 95%-ный ДИ — 0,71–0,94; $p = 0,004$ для превосходящей эффективности) (см. табл. 13). У больных с острой ТЭЛА ($n = 938$) и повышением NT-proBNP ≥ 500 пг / мл частота рецидивов ВТЭ составила 3,3 % в группе эдоксабана и 6,2 % — в группе варфарина (HR — 0,52; 95%-ный ДИ — 0,28–0,98).

Таким образом, по результатам исследований новых пероральных антикоагулянтов, не связанных с метаболизмом витамина К, показано, что при ВТЭ эти препараты не менее эффективны и, вероятно, более безопасны (особенно с точки зрения серьезных кровотечений), чем стандартная терапия гепарином / АВК [299]. Большое время удержания МНО в терапевтических рамках было достигнуто во всех исследованиях на фоне терапии АВК, но, с другой стороны, в исследование были включены относительно молодые больные, среди которых было мало пациентов с онкологическими заболеваниями. В настоящее время новые пероральные антикоагулянты, не связанные с метаболизмом витамина К, рассматриваются как альтернатива стандартной терапии. В момент публикации данного документа ривароксабан, дабигатран и апиксабан разрешены для лечения ВТЭ в Европейском союзе; аналогичные показания для эдоксабана пока обсуждаются. Опыт использования новых пероральных антикоагулянтов, не связанных с метаболизмом витамина К, пока невелик, но продолжает накапливаться. Недавно опубликованы практические рекомендации Евро-

пейской ассоциации сердечного ритма [300] по применению новых пероральных антикоагулянтов, не связанных с метаболизмом витамина К, в разных клинических ситуациях и по ведению больных с кровотечениями, возникшими в результате такой терапии.

Тромболитическая терапия

Тромболитическая терапия острой ТЭЛА восстанавливает легочную перфузию быстрее, чем антикоагулянтная монотерапия НФГ [301, 302]. Ранее восстановление проходимости ЛА приводит к значительному снижению давления в ЛА и ЛСС с одновременным улучшением функции ПЖ [302]. Гемодинамические преимущества тромболитизиса проявляются в первые несколько дней; у выживших эти различия исчезают через 1 нед. после лечения [301, 303, 304].

Разрешенный режим тромболитической терапии при ТЭЛА представлен в табл. 3, противопоказания к тромболитической терапии — в табл. 4, опубликованные в дополнительных онлайн-материалах. Усиленные режимы тромболитической терапии с введением препаратов в течение 2 ч предпочтительнее длительных (в течение 12–24 ч) внутривенных инфузий тромболитических препаратов I поколения [305–308]. При сравнении ретеплазы и десмотеплазы с комбинационным тканевым активатором плазминогена (rtPA) при острой ТЭЛА получены сходные результаты в отношении гемодинамических показателей [309, 310]; у больных с ТЭЛА умеренного риска сравнивались тенектеплаза и плацебо [253, 303, 311, 312], однако ни один из этих препаратов пока не получил разрешения для использования при ТЭЛА.

При назначении стрептокиназы или урокиназы следует прекращать введение НФГ, которое возобновляется при назначении rtPA. У получающих НМГ или фондапаринукс в момент начала тромболитизиса введение НФГ прекращается и возобновляется через 12 ч после последней инъекции НМГ, назначаемого 2 раза в сутки, или через 24 ч после последней инъекции НМГ или фондапаринукса, назначаемых 1 раз в сутки. Учитывая, что тромболитизис сопровождается риском кровотечений и может возникнуть необходимость немедленного блокирования антикоагулянтного эффекта гепарина, представляется целесообразным в течение нескольких часов после завершения тромболитической терапии продолжать АКТ при помощи НФГ, прежде чем пациент будет переведен на НМГ или фондапаринукс.

В целом > 90 % больных хорошо отвечают на тромболитизис, что подтверждается улучшением клинических и эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей в течение 36 ч [313]. Более выраженный эффект наблюдается, если лечение начинается в течение 48 ч от момента появления симптомов, но тромболитизис также эффективен и через 6–14 дней от момента появления симптомов [314].

По данным обзора рандомизированных исследований, выполненных до 2004 г., показано, что у гемо-

динамически нестабильных больных с высоким риском летального исхода тромболизис может приводить к снижению летальности или рецидивов ТЭЛА [168]. В недавно опубликованном эпидемиологическом отчете внутригоспитальная летальность, обусловленная острой ТЭЛА, была ниже у нестабильных больных, получавших тромболитическую терапию, по сравнению с получавшими другое лечение (RR — 0,20; 95%-ный ДИ — 0,19–0,22; $p < 0,0001$) [315]. Большинство противопоказаний к тромболизису (см. табл. 4, опубликованную в дополнительных онлайн-материалах) у больных с жизнеугрожающей ТЭЛА высокого риска должны расцениваться как относительные.

При отсутствии гемодинамической нестабильности у больного в момент поступления в стационар клинические преимущества тромболизиса остаются спорными в течение многих лет. При рандомизированном сравнении гепарина с альтеплазой у нормотензивных больных с острой ТЭЛА ($n = 256$) и дисфункцией ПЖ или легочной гипертензией (ЛГ) с верификацией диагноза при клиническом осмотре, ЭхоКГ или катетеризации правых отделов сердца, при тромболитической терапии (в основном вторичный тромболизис) снижалась частота случаев, требующих усиления терапии (с 24,6 до 10,2 %; $p = 0,004$) без негативного влияния на летальность [252]. Позднее было опубликовано специальное исследование тромболизиса при ТЭЛА REITHO [253]. Это было многоцентровое рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование с использованием тенекеплазы (болюсное внутривенное введение с коррекцией дозы по массе тела) + гепарин по сравнению с плацебо + гепарин. Больные острой ТЭЛА включались в исследование ($n = 1\,006$), если у них выявлялась дисфункция ПЖ, подтвержденная при ЭхоКГ или КТ-ангиографии, и повреждение миокарда, подтвержденное положительным тестом на тропонин I или T. Первичным показателем эффективности был комбинированный показатель общей летальности или гемодинамической декомпенсации / коллапса в течение 7 дней после рандомизации; он был значительно ниже при лечении тенекеплазой (2,6 % vs 5,6 % в группе плацебо; $p = 0,015$; ОШ — 0,44; 95%-ный ДИ — 0,23–0,88). Преимущества тромболизиса в основном были обусловлены значительным снижением частоты гемодинамического коллапса (1,6 % vs 5,0 %; $p = 0,002$); общая 7-дневная летальность была низкой: 1,2 % в группе тенекеплазы и 1,8 % — в группе плацебо ($p = 0,43$). В другом рандомизированном исследовании у пациентов с ТЭЛА умеренного риска сравнивалась монотерапия НМГ и НМГ + внутривенное болюсное введение тенекеплазы. Через 3 мес. у получавших тенекеплазу отмечены лучшие исходы заболевания, функциональный статус и более высокое качество жизни [311].

Тромболитическая терапия несет высокий риск серьезных кровотечений, в т. ч. внутричерепных кровоизлияний. При анализе обобщенных данных исследований, в которых применялись различные

тромболитические препараты и режимы тромболитической терапии, выявлена частота внутричерепных кровоизлияний от 1,9 до 2,2 % [316, 317]. Тромболитическая терапия чаще осложняется кровотечениями у лиц старшего возраста с сопутствующими заболеваниями [318]. В исследовании REITHO частота геморрагического шока на фоне тромболитической терапии тенекеплазой у больных с ТЭЛА среднего / высокого риска составила 2 % vs 0,2 % в группе плацебо. Помимо внутричерепных кровоизлияний, другие серьезные кровотечения также чаще регистрировались в группе тенекеплазы по сравнению с плацебо (6,3 % vs 1,5 %; $p < 0,001$) [253]. Эти результаты подчеркивают необходимость повышения безопасности тромболитической терапии у больных с повышенным риском внутричерепных или других жизнеугрожающих кровотечений. Возможно, более безопасный режим состоит в снижении дозы rtPA у больных со среднетяжелой ТЭЛА, что было показано в исследовании [319] ($n = 121$); аналогичные результаты были получены в исследовании [320] ($n = 118$) у больных с гемодинамической нестабильностью или массивной обтурацией ЛА. Альтернативный подход заключается в местном тромболизисе через катетер под ультразвуковым контролем, который позволяет использовать меньшие дозы тромболитических препаратов (см. раздел «Чрескожная катетерная терапия»).

У больных с подвижным тромбом в правых отделах сердца терапевтическое преимущество тромболизиса остается сомнительным. В некоторых серийных наблюдениях получены хорошие результаты [199, 200], однако в других публикациях краткосрочная летальность превысила 20 %, несмотря на тромболизис [184, 321, 322].

Хирургическая эмболектomia

Первая успешная хирургическая эмболектomia была проведена в 1924 г., за несколько десятилетий до появления лекарственной терапии ТЭЛА. Недавно многопрофильные группы специалистов при раннем и активном вовлечении кардиохирургов возродили концепцию хирургической эмболектomии при ТЭЛА высокого риска и у отдельных больных с ТЭЛА умеренного / высокого риска, особенно в случаях, когда тромболизис противопоказан или неэффективен. Хирургическая эмболектomia успешно выполнялась и у пациентов с тромбами правых отделов сердца, прилежащими к межпредсердной перегородке благодаря открытому овальному окну [323, 324].

Эмболектomia ЛА — технически несложная операция. Локализация хирургического вмешательства не оказывает существенного влияния на исход операции, таким образом, больные не нуждаются в переводе в специализированный кардиохирургический центр, если есть возможность провести эмболектomию на месте, используя искусственное кровообращение [325]. В критических ситуациях для транспортировки больного могут применяться

экстракорпоральные системы поддержки кровообращения с чрескожным введением канюли в бедренную вену; это позволяет поддержать кровообращение и оксигенацию крови до уточнения диагноза [326, 327]. После экстренной транспортировки в операционную, анестезии и срединной стернотомии выполняется сердечно-легочное шунтирование в условиях нормотермии. Следует избегать пережатия аорты и кардиоплегии с остановкой сердца [328]. При двустороннем рассечении ЛА тромбы удаляются из обеих ЛА под визуальным контролем, спускаясь до сегментарного уровня. Для восстановления функции ПЖ в послеоперационном периоде может потребоваться длительное сердечно-легочное шунтирование.

При мультидисциплинарном подходе и индивидуализированных показаниях к эмбоэктомии до развития гемодинамического коллапса частота периоперационной летальности составляет $\leq 6\%$ [326, 328–330]. При преоперационном тромболизисе повышается риск кровотечений, но это не является абсолютным противопоказанием к хирургической эмбоэктомии [331].

В опубликованных серийных наблюдениях послеоперационная выживаемость, функциональный класс по классификации Всемирной организации здравоохранения и качество жизни сохранялись на хорошем уровне в течение длительного времени [327, 329, 332, 333].

У больных с острой ТЭЛА, развившейся на фоне длительно существующей одышки и ЛГ, с высокой вероятностью возникает хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Таких пациентов рекомендуется направлять в специализированные центры для легочной эндартериоэктомии (см. раздел «Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия»).

Чрескожная катетерная терапия

Цель интервенционного лечения состоит в удалении обтурирующих тромбов из крупных ЛА для восстановления функции ПЖ, уменьшения симптомов и улучшения выживаемости [169]. При наличии абсолютных противопоказаний к системному тромболизису альтернативные интервенционные методы лечения включают:

- фрагментацию тромбов с помощью катетера типа «пигтейл» или баллонного катетера;
- реолитическую тромбэктомию с помощью гидродинамических катетеров;

- аспирационную тромбэктомию с помощью аспирационных катетеров;
- ротационную тромбэктомию.

С другой стороны, при наличии абсолютных противопоказаний к тромболизису предпочтительными методами лечения являются катетерный или фармакомеханический тромболизис. В табл. 5, опубликованной в дополнительных онлайн-материалах, представлен обзор существующих сегодня устройств и методик для чрескожного катетерного лечения ТЭЛА [169, 334].

В обзор интервенционных методов лечения включены 35 нерандомизированных исследований ($n = 594$) [234]. Клиническая эффективность, под которой подразумевались стабилизация гемодинамических показателей, разрешение гипоксии и выживаемость к моменту выписки, составила 87 %. Вклад в эту цифру собственно катетерных методов лечения неясен, поскольку 67 % больных получали дополнительный локальный тромболизис. Вероятно, в публикациях недостаточно освещены серьезные осложнения (сопровождаявшие, согласно сообщениям, 2 % вмешательств), к которым относятся летальные исходы в результате декомпенсации недостаточности ПЖ, дистальная эмболизация, перфорация ЛА с легочным кровотечением, системные кровотечения, тампонада сердца, остановка сердца или брадикардия, гемолиз, рентгеноконтрастная нефропатия и пункционные осложнения [169].

Если антикоагулянтная монотерапия гепарином в первые 24–48 ч недостаточно влияет на размеры ПЖ и его функцию [304], то степень раннего восстановления ПЖ после катетерного тромболизиса низкими дозами препаратов сравнима с эффектом системного тромболизиса стандартными дозами [303, 335]. В рандомизированном контролируемом клиническом исследовании ($n = 59$) у больных с умеренным риском при катетерном тромболизисе (введение 10 мг тРА в течение 15 ч в пораженное легкое) с ультразвуковым контролем по сравнению с монотерапией гепарином значительно уменьшалось соотношение подклапанных размеров ПЖ / ЛЖ через 24 ч от начала лечения без увеличения риска кровотечений [336].

Венозные фильтры

Венозные фильтры обычно помещаются в инфраренальную часть нижней полой вены. Если тромбоз произошел в почечных венах, рекомендуется супраренальное размещение фильтра. Постановка венозных фильтров показана пациентам с острой ТЭЛА,

Таблица 14
Рекомендации по применению венозных фильтров
Table 14
Recommendations for venous filters

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
При острой ТЭЛА и абсолютных противопоказаниях к АКТ могут применяться венозные фильтры	IIa	C	
Венозные фильтры могут применяться при рецидивах ТЭЛА на фоне АКТ	IIa	C	
Рутинное использование венозных фильтров у больных ТЭЛА не рекомендуется	III	A	[341, 355]

у которых выявлены абсолютные противопоказания к АКТ, и у больных с объективно подтвержденной рецидивирующей ТЭЛА на фоне адекватной АКТ. Согласно результатам наблюдательных исследований, при постановке венозного фильтра может снизиться летальность в острой фазе ТЭЛА [337, 338]. Вероятно, это связано со снижением риска рецидивов ТЭЛА [338] (табл. 14).

Осложнения, связанные с постановкой постоянных фильтров в нижнюю полую вену, развиваются часто, хотя редко приводят к летальному исходу [339]. В целом ранние осложнения, к которым относятся тромбозы в месте постановки фильтра, возникают примерно в 10 % случаев. Постановка фильтра в верхнюю полую вену несет риск тампонады сердца [340]. Чаше встречаются поздние осложнения, к которым относятся рецидивы ТГВ примерно в 20 % случаев, посттромботический синдром — с частотой до 40 %. Закупорка нижней полой вены развивается примерно у 22 % больных через 5 лет и у 33 % — через 9 лет вне зависимости от назначения антикоагулянтных препаратов и длительности АКТ [341, 342].

В рандомизированном исследовании ($n = 400$) при наблюдении в течение 8 лет больных с ТГВ (с ТЭЛА или без таковой), получавших антикоагулянты ≥ 3 мес., выявлено, что у пациентов, которым был поставлен постоянный фильтр в нижнюю полую вену, риск рецидивов ТЭЛА снизился благодаря снижению риска рецидивов ТГВ, но общая летальность не изменилась [341].

Непостоянные фильтры нижней полой вены делаются на временные и извлекаемые. Временные фильтры должны быть удалены через несколько дней, тогда как извлекаемые фильтры можно оставить на более продолжительное время. При использовании непостоянных фильтров рекомендуется удалять их сразу, как только это можно сделать безопасно на фоне АКТ. Тем не менее такие фильтры нередко остаются в вене в течение длительного времени, при этом частота поздних осложнений (миграция, наклон или деформация фильтра, пенетрация стенки полой вены ножкой фильтра, разрыв фильтра и эмболизация его фрагментами, тромбоз фильтра) составляет 10 % [343, 344].

Данные в поддержку рутинного использования венозных фильтров у больных с флотирующими тромбами проксимальных вен пока отсутствуют. В серийном наблюдении больных ТЭЛА, получавших адекватную АКТ без постановки венозного фильтра, частота рецидивов составила 3,2 % [345]. Также не доказана целесообразность постановки фильтра в нижнюю полую вену пациентам, которым планируются системный тромболизис, хирургическая эмбоэктомия или легочная тромбэндартериэктомия.

Ранняя выписка из стационара и амбулаторное лечение

При обсуждении возможности ранней выписки из стационара и амбулаторного лечения больного с острой ТЭЛА главной является проблема отбора боль-

ных с низким риском неблагоприятного исхода в ранние сроки. Разработано множество шкал прогнозирования такого риска (см. раздел «Прогностическая оценка») [346]. Среди них наиболее изученной сегодня является шкала PESI (табл. 8) [211–214]. В рандомизированном исследовании низкий риск (класс I или II по шкале PESI) был одним из критериев амбулаторного лечения острой ТЭЛА [217]. Упрощенный вариант этой шкалы sPESI обладает высокой чувствительностью для выявления пациентов с ТЭЛА низкого риска [76, 221], но его значение при отборе кандидатов на раннюю выписку и амбулаторное лечение не изучалось.

Критерии *Hestia* представляют собой набор клинических параметров, которые можно легко оценить «у постели больного». В исследовании эти критерии использовались для отбора кандидатов на амбулаторное лечение, при этом частота рецидивов ВТЭ у больных с острой ТЭЛА, которые были выписаны из стационара в течение 24 ч, составила 2,0 % (0,8–4,3 %) [347]. Критерии *Hestia* пока недостаточно валидизированы.

Значение NT-proBNP как лабораторного маркера при отборе больных для амбулаторного лечения оценивалось в исследовании [237]; из 152 пациентов с ТЭЛА с клинически установленным низким риском и уровнем BNP < 500 пг / мл в течение 3 мес. наблюдения не зарегистрировано ни одного летального исхода, рецидива ВТЭ или серьезного кровотечения как осложнения терапии. Значение визуализационных методов (ЭхоКГ или КТ) для исключения дисфункции ПЖ перед ранней выпиской из стационара не изучалось.

В табл. 15 суммированы дизайны многоцентровых исследований последних лет, в которых изучались клинические исходы 3-месячного наблюдения пациентов с ТЭЛА, выписанных из стационара в ранние сроки либо полностью лечившихся амбулаторно. В целом доля больных, соответствовавших критериям для амбулаторного лечения, составила 13–51 % [348]. Два исследования были рандомизированными, еще в 1 пациенты лечились в стационаре либо в течение 3 дней с последующей выпиской, либо в течение стандартного срока [349]; в остальных исследованиях пациенты получали АКТ либо полностью амбулаторно (после пребывания в стационаре в течение 24 ч), либо частично в стационаре [217]. Первое из этих исследований с использованием проспективно разработанных прогностических правил для выявления низкого риска было завершено досрочно из-за повышения краткосрочной летальности в группе с ранней выпиской из стационара; 2 (2,8 %) больных в этой группе умерли в ранние сроки: один от желудочно-кишечного кровотечения, другой — из-за остановки сердца на фоне тромбов правых отделов. Общая летальность составила 4,2 % в группе ранней выписки из стационара vs 8,3 % в группе стационарного лечения [349]. В более крупном исследовании в каждой группе зарегистрировано по 1 летальному исходу, не связанному с ТЭЛА (0,6 %); нефатальные рецидивы ВТЭ произошли

Таблица 15
Дизайн современных многоцентровых клинических исследований амбулаторного лечения больных острой ТЭЛА
(измененный вариант [348])

Table 15
Design of recent multicentre trials on home treatment of acute PE (modified from [348])

Автор	Дизайн	Критерии включения	Основные критерии исключения	Пациенты из числа прошедших скрининг	Лечение
D. Aujesky [217]	Открытое рандомизированное	Возраст ≥ 18 лет	АД < 100 мм рт. ст.	344 (из 1 557)	В обоих параллелях: эноксапарин подкожно 2 раза в день с заменой на АВК («раннее» начало)
			Болевой синдром с потребностью в опиатах Острое кровотечение или его высокий риск Крайняя степень ожирения		
	Доказательство наименьшей эффективности		Клиренс креатинина < 30 мл / мин		
	19 центров неотложной помощи	Подтвержденная острая ТЭЛА	Индucedированная гепарином тромбоцитопения в анамнезе		
	Выписка из стационара в течение 24 ч по сравнению со стационарным лечением	Класс I или II по PESI	Невозможность амбулаторного лечения		
R. Otero [349]	Открытое рандомизированное	Возраст ≥ 18 лет	Гемодинамическая нестабильность	132 (из 1 016)	В обоих параллелях: НМГ подкожно с заменой на АВК (начало с 10-го дня)
			Тропонин T $\geq 0,1$ нг / мл Дисфункция ПЖ при транс-торакальной ЭхоКГ Высокий риск кровотечений		
			Тяжелые сопутствующие заболевания Сатурация O ₂ < 93 %		
	9 центров	Подтвержденная острая ТЭЛА	ХОБЛ, бронхиальная астма		
	Выписка из стационара через 3–5 дней по сравнению со стационарным лечением	Низкий риск по прогностическим критериям Uresandi [350]	Крайняя степень ожирения		
W. Zondag [347]	Проспективное когортное	Возраст ≥ 18 лет	Гемодинамическая нестабильность	297 (из 581)	Надропарин подкожно 1 раз в день с заменой на АВК (начало с 1-го дня)
			Острое кровотечение или его высокий риск Потребность в кислородотерапии Клиренс креатинина < 30 мл / мин Печеночная недостаточность		
	12 центров неотложной помощи Все больные лечились амбулаторно, выписка из стационара в течение 24 ч	Подтвержденная острая ТЭЛА	Индucedированная гепарином тромбоцитопения в анамнезе Невозможность амбулаторного лечения		
M. J. Agterof [237]	Проспективное когортное	Возраст ≥ 18 лет	Гемодинамическая нестабильность	152 (из 351)	НМГ подкожно 1 раз в день с заменой на АВК («раннее» начало)
			Острое кровотечение или его высокий риск Тяжелые сопутствующие заболевания Болевой синдром с внутривенной анальгезией Потребность в кислородотерапии		
	5 центров неотложной помощи	Подтвержденная острая ТЭЛА	Креатинин > 150 мкмоль / л		
	Выписка из стационара в течение 24 ч	NT-proBNP < 500 пг / мл	Невозможность амбулаторного лечения		

у 1 (0,6 %) пациента в амбулаторной группе; в стационарной группе нефатальных рецидивов ВТЭ не отмечено [217]. В метаанализе 14 исследований, в основном когортных, суммарная частота рецидивов ВТЭ, серьезных кровотечений и общая летальность существенно не различались у пациентов, выписанных из стационара в ранние сроки и затем лечившихся амбулаторно, и полностью лечившихся в стационаре [351].

Терапевтические методы

Рекомендованный терапевтический алгоритм для острой ТЭЛА представлен на рис. 5.

ТЭЛА с шоком или гипотензией (ТЭЛА высокого риска)

У пациентов с ТЭЛА, осложненной шоком или гипотензией, отмечается высокий риск внутригоспитального летального исхода, особенно в первые

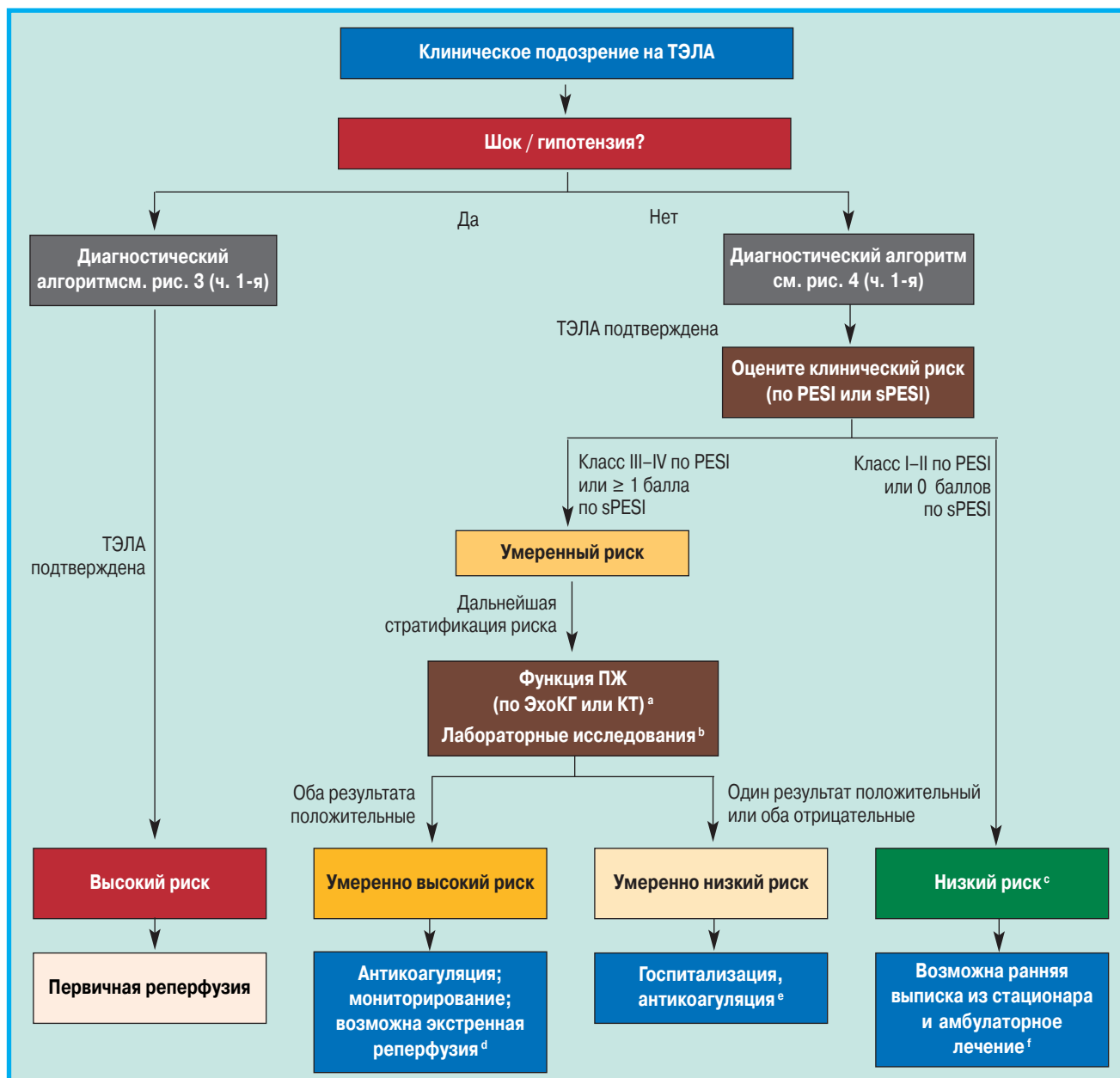


Рис. 5. Ведение больных острой ТЭЛА в зависимости от риска летального исхода (для определения категорий риска см. табл. 9, ч. 1-я). Примечание: ^a – если ЭхоКГ уже выполнена во время диагностики ТЭЛА и при этом выявлена дисфункция ПЖ, либо если при КТ, выполненной во время диагностики ТЭЛА, получено увеличение ПЖ (соотношение ПЖ / ЛЖ $\geq 0,9$), следует измерить концентрацию тропонина в крови, кроме случаев, когда первичная реперфузия невозможна (например, из-за тяжелых сопутствующих заболеваний или ограниченной ожидаемой продолжительности жизни больного); ^b – маркеры повреждения миокарда (повышение кардиального тропонина I или T в плазме крови) либо маркеры сердечной недостаточности, возникшей в результате дисфункции ПЖ (повышение натрийуретического пептида в плазме крови). Если лабораторное определение кардиологических биомаркеров уже проведено при первичной диагностике и результат положительный, следует выполнить ЭхоКГ для оценки функции ПЖ либо оценить размеры ПЖ при КТ; ^c – больные с классом I–II по PESI или 0 баллов по sPESI и повышением кардиологических биомаркеров либо с визуализационными признаками дисфункции ПЖ должны быть отнесены в категорию умеренно низкого риска. Это правило приложимо к ситуации, когда результаты исследования биомаркеров становятся известны до расчета клинического индекса тяжести. Такие больные чаще всего не могут лечиться амбулаторно; ^d – тромболитическое лечение, если появляются симптомы гемодинамической декомпенсации (сразу при их появлении). Хирургическая легочная эмболизмомия или чрескожное катетерное лечение могут быть альтернативой системному тромболитическому лечению, особенно при высоком риске кровотечений; ^e – мониторинг необходим больным с подтвержденной ТЭЛА и положительным тропониновым тестом, даже если отсутствуют признаки дисфункции ПЖ при ЭхоКГ или КТ; ^f – в проспективных исследованиях амбулаторного ведения больных упрощенный вариант PESI не был валидизирован. В 2 нерандомизированных исследованиях использовались другие критерии включения.

Figure 5. Risk-adjusted management strategies in acute PE (see Table 9 for definition of the risk categories, p. 1)

несколько часов после поступления в стационар. Несмотря на гемодинамическую и респираторную поддержку, таким больным следует назначать НФГ как предпочтительный вариант начальной АКТ, поскольку НМГ и фондапаринукс не исследовались у больных с шоком или гипотензией.

Первичная реперфузионная терапия, особенно системный тромболизис, является методом выбора при лечении больных с ТЭЛА высокого риска. При противопоказаниях к проведению тромболизиса, а также при его неэффективности в отношении улучшения гемодинамического статуса рекомендуется хирургическая эмболэктомия, если позволяют ресурсы здравоохранения и опыт хирургов. Альтернативой хирургическому лечению является чрескожное катетерное лечение, если оно доступно, а у врачей имеется соответствующий опыт. В таких случаях выбор метода терапии осуществляется многопрофильной группой специалистов, включая торакального хирурга или интервенционного кардиолога в зависимости от ситуации.

ТЭЛА без шока и гипотензии (ТЭЛА среднего или низкого риска)

В большинстве случаев острой ТЭЛА без гемодинамических нарушений терапией выбора является НМГ или фондапаринукс, назначаемые подкожно в дозах, скорректированных по массе тела больного, без лабораторного мониторинга антикоагулянтного эффекта. Исключением являются больные с тяжелым нарушением функции почек.

Больные без шока и гипотензии нуждаются в дальнейшей стратификации риска после того как диагноз ТЭЛА будет подтвержден. У таких больных оценка риска должна начинаться с валидизированных шкал (PESI или sPESI).

Больные, отнесенные к категории низкого риска (класс I или II по PESI) и, возможно, с показателем 0 баллов по sPESI (см. табл. 10) могут быть выписаны и стационара в ранние сроки и далее лечиться амбулаторно с учетом семейных и социальных условий пациента, а также его отношения к лечению. Остальным больным рекомендуется оценивать функцию ПЖ с помощью ЭхоКГ или КТ-ангиографии и кардиологического тропонинового теста.

В разделе, посвященном прогностической оценке больных острой ТЭЛА, и по результатам недавно опубликованного рандомизированного исследования [253] отмечается, что при выявлении признаков дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ или КТ и положительном тропониновом тесте больные расцениваются как группа умеренного / высокого риска (см. табл. 10). У этих больных полнодозовая системная тромболитическая терапия (первичная реперфузионная терапия) потенциально может предотвратить развитие жизнеугрожающей гемодинамической декомпенсации или коллапса, однако этот эффект сопровождается высоким риском геморрагического инсульта или серьезного внутричерепного кровотечения [253]. Аналогично, системный тромболизис не рекомендуется для повседневного применения

в качестве первоначального лечения больных с ТЭЛА умеренного / высокого риска, но может обсуждаться при развитии гемодинамической декомпенсации. Альтернативными, экстренными методами лечения у пациентов с ТЭЛА умеренного / высокого риска и с угрозой гемодинамической декомпенсации при ожидаемом высоком риске кровотечений на фоне системного тромболизиса могут служить хирургическая легочная эмболэктомия или чрескожное катетерное лечение.

В когортных исследованиях другие лабораторные маркеры, такие как BNP, NT-proBNP и H-FABP, также имели прогностическое значение в дополнение к клиническим и визуализационным параметрам, однако их практическое значение при выборе терапии пока в проспективных исследованиях не изучалось.

Нормотензивные больные, показатели которых отнесены к классу III по PESI или ≥ 1 балла по sPESI, у которых при проведении ЭхоКГ, КТ-ангиографии либо кардиологического тропонинового теста (или всех этих методов) не выявлено отклонений от нормы, относятся к группе умеренного / низкого риска. Им показана АКТ. Существующие сегодня доказательства не позволяют рекомендовать этим больным первичную реперфузионную терапию. Также отсутствуют доказательства, что постельный режим влияет на клинический исход у таких больных.

Нерешенные вопросы

Среди последних многочисленных когортных исследований стратификации больных с подтвержденной ТЭЛА невысокого риска, дальнейшего изучения требует клиническое значение прогностической оценки и выбора метода терапии у больных с умеренным / высоким риском. Необходимо установить, действительно ли внутривенный тромболизис со сниженными дозами препаратов безопасен и эффективен и может ли катетерное лечение получить дальнейшее распространение в качестве альтернативного метода лечения. Результаты законченного крупного клинического исследования III фазы с использованием новых пероральных антикоагулянтов в лечении ТЭЛА и вторичной профилактики ВТЭ представляются достаточно убедительными и подтверждают, что прорыв в АКТ включает и лечение ВТЭ. Тем не менее клинический опыт использования этих препаратов в условиях реальной практики пока недостаточен. Наконец, необходимы дальнейшие исследования по ведению больных для уточнения критериев ранней выписки из стационара и амбулаторного лечения острой ТЭЛА низкого риска (табл. 16).

Длительность АКТ

АКТ у пациентов с ТЭЛА направлена на предотвращение рецидивов ВТЭ. В большинстве случаев с этой целью используются АВК, а у больных с ВТЭ и онкологическими заболеваниями рекомендуются НМГ [356, 357]. В последние годы при длительной

Таблица 16
Рекомендации по лечению острой ТЭЛА
Table 16
Recommendations for acute phase treatment

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
ТЭЛА с шоком или гипотензией (высокий риск)			
У больных с ТЭЛА высокого риска внутривенная АКТ с помощью НФГ должна начинаться немедленно	I	C	
Рекомендуется тромболитическая терапия	I	B	[168]
Больным с противопоказанием к тромболитису или его неэффективностью рекомендуется хирургическая легочная эмболектomia ^a	I	C	[313]
Больным, у которых полнотазовый системный тромболитизис противопоказан или неэффективен, альтернативой хирургической легочной эмболектомии является чрескожное катетерное лечение ^a	IIa	C	
ТЭЛА без шока и гипотензии (умеренный или низкий риск)^b			
Антикоагулянтная терапия: сочетание парентерального лечения с АВК			
У больных с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА рекомендуется немедленно, в процессе диагностики, начинать парентеральную АКТ	I		[352]
Для большинства больных предпочтительной парентеральной АКТ острой фазы являются НМГ или фондапаринукс	I	A	[273, 274, 281, 353]
Одновременно с парентеральной АКТ рекомендуется назначение АВК с целевым уровнем МНО 2,5 (от 2,0 до 3,0)	I	B	[352, 354]
Терапия новыми пероральными антикоагулянтами			
Альтернативой комбинированной АКТ парентеральными антикоагулянтами и АВК является ривароксабан (15 мг 2 раза в день в течение 3 нед., затем 20 мг 1 раз в день)	I	B	[296]
Альтернативой комбинированной АКТ парентеральными антикоагулянтами и АВК является апиксабан (10 мг 2 раза в день в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в день)	I	B	[297]
После завершения парентеральной АКТ острой фазы альтернативой АКТ при помощи АВК является дабигатран (150 мг 2 раза в день, а для больных старше 80 лет или получающих верапамил – 110 мг 2 раза в день)	I	B ^c	[293, 294]
После завершения парентеральной АКТ острой фазы альтернативой АКТ при помощи АВК является эдоксабан [*]	I	B	[298]
Больным с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется назначение новых пероральных антикоагулянтов ^d	III	A	[293, 295–298]
Реперфузионная терапия			
Больным без шока или гипотензии не рекомендуется рутинное назначение первичного системного тромболитизиса	III	B	[253]
Для больных с ТЭЛА умеренного / высокого риска рекомендуется тщательное мониторирование для ранней диагностики гемодинамической декомпенсации и своевременного начала экстренной реперфузионной терапии	I	B	[253]
Больным с ТЭЛА умеренного / высокого риска и клиническими признаками гемодинамической декомпенсации рекомендуется тромболитическая терапия	IIa	B	[252, 253]
Больным с ТЭЛА умеренного / высокого риска и высоким ожидаемым риском кровотечений на фоне тромболитической терапии рекомендуется хирургическая легочная эмболектomia ^a	IIb	C	
Больным с ТЭЛА умеренного / высокого риска и высоким ожидаемым риском кровотечений на фоне тромболитической терапии рекомендуется чрескожное катетерное лечение ^a	IIb	B	[336]
Ранняя выписка из стационара и амбулаторное лечение			
Больные с ТЭЛА низкого риска могут быть рано выписаны из стационара и продолжить лечение амбулаторно при наличии соответствующей амбулаторной службы и возможности обеспечить АКТ	IIa	B	[217, 237, 347, 349]

Примечание: ^a – при наличии соответствующего опыта и ресурсов; ^b – см. табл. 10 для определения категорий риска; ^c – исследования RE-COVER и RE-COVER II считаются одним крупным исследованием; ^d – клиренс креатинина < 30 мл / мин для ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана и < 25 мл / мин для апиксабана; * – в Европейском Союзе в настоящее время решается вопрос о разрешении использования эдоксабана для лечения ВТЭ.

терапии ТЭЛА изучаются новые пероральные антикоагулянты.

В большинство исследований длительной АКТ при ВТЭ включены пациенты с ТГВ, ТЭЛА или без таковой, и только в 1 исследование целенаправленно включены больные с ТЭЛА [358]. Частота ВТЭ не зависит от клинических проявлений 1-го эпизода, т. е. одинакова у перенесших ТЭЛА или ТГВ, однако у пациентов с ТЭЛА ВТЭ чаще рецидивирует как клинически значимая ТЭЛА, а у перенесших ТГВ рецидивы чаще проявляются так же, как ТГВ [359].

В клинических исследованиях использовалась разная продолжительность АКТ ВТЭ.

Основные результаты этих исследований следующие:

- пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянтные препараты ≥ 3 мес.;
- после отмены антикоагулянтных препаратов через 6–12 мес. риск рецидивов такой же, как и после 3 мес. АКТ;
- при АКТ риск рецидивов в целом снижается на 90 %, но при этом существует среднегодовой риск серьезных кровотечений ≥ 1 % [360–363].

В целом применение АВК высокоэффективно для предотвращения рецидивов ВТЭ во время лечения, но они не устраняют риск рецидивов после прекращения лечения [361, 362]. Таким образом,

АКТ прекращается, когда риск связанных с ней кровотечений и неудобства, связанные с продолжением лечения, преобладают над риском рецидива ВТЭ.

Главным фактором риска рецидивов ВТЭ являются онкологические заболевания, при этом частота рецидивов составляет около 20 % в первые 12 мес. после предыдущего эпизода [364, 365]. Таким образом, больные раком после 1-го эпизода ТЭЛА рассматриваются как кандидаты для АКТ. В рандомизированном исследовании больные ТГВ и раком лечились НФГ далтепарином в дозе 200 Ед / кг 1 раз в сутки в течение 4–6 нед., после чего доза уменьшалась до 75 % от первоначальной и лечение продолжалось еще до 6 мес.; эта терапия более эффективно предотвращала рецидивы ВТЭ, чем лечение варфарином [278]. Следовательно, больным с ВТЭ и онкологическими заболеваниями рекомендуется терапия НМГ как минимум в течение 3–6 мес. (см. раздел «ТЭЛА и рак»). Оптимальное лечение в более поздние сроки не так хорошо изучено, но рекомендуется продолжать терапию НМГ или АВК до тех пор, пока болезнь считается активной.

Помимо больных онкологическими заболеваниями, риск рецидивов ВТЭ после завершения терапии связан с особенностями течения предшествующего эпизода ВТЭ. В исследовании, где наблюдались лица после 1-го эпизода ТЭЛА, выявлено, что частота рецидивов после прекращения лечения составила примерно 2,5 % в год, если ТЭЛА связана с устранимыми факторами риска, по сравнению с 4,5 % в год после неспровоцированной ТЭЛА [358]. Аналогичное наблюдение было сделано в других проспективных исследованиях с участием пациентов с ТГВ [360]. Частота рецидивов в 1-й год после прекращения АКТ может достигать 10 %. ВТЭ может провоцироваться временными или устранимыми факторами риска, такими как хирургические вмешательства, травмы, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия, или быть неспровоцированной при отсутствии таковых. При спровоцированной ТЭЛА лечение АВК в течение 3 мес. предпочтительнее, чем более кратковременная терапия. Более продолжительное лечение в целом не рекомендуется, с учетом того, что у таких больных влияние факторов риска к этому моменту прекращается [358].

Оценка риска рецидивов в случае неспровоцированной ТЭЛА является сложной [54–56]. Для выявления больных с высоким относительным долгосрочным риском рецидивов (1,5–2,0) могут использоваться следующие факторы:

- ≥ 1 перенесенного эпизода ВТЭ в анамнезе;
- антифосфолипидный синдром;
- наследственная тромбофилия;
- остаточный тромбоз в проксимальных венах.

Дополнительным фактором риска рецидивов ТЭЛА является сохраняющаяся к моменту выписки из стационара дисфункция ПЖ по данным ЭхоКГ [366]. С другой стороны, при отрицательном анализе на D-димер через 1 мес. после прекращения терапии АВК вероятность рецидивов ВТЭ ниже (RR – 0,4) [367].

Среди носителей генетически детерминированной тромбофилии АКТ в целом может назначаться после 1-го эпизода неспровоцированной ВТЭ пациентам с волчаночным антикоагулянтом, с подтвержденным дефицитом протеинов C или S и гомозиготным больным с фактором V Лейдена или протромбином G20210A (PTG20210A). В настоящее время отсутствуют подтверждения клинической эффективности длительной АКТ у гетерозиготных носителей фактора V Лейдена или PTG20210A.

Шкалы для оценки риска кровотечений у получавших АКТ по поводу ВТЭ также не изучались должным образом. Основываясь на существующих доказательствах, можно выделить следующие факторы риска:

- пожилой возраст (особенно старше 75 лет);
- предшествующие желудочно-кишечные кровотечения (особенно не связанные с устранимыми или курабельными причинами);
- предшествующий инсульт – геморрагический или ишемический;
- хроническое заболевание почек или печени;
- одновременная антитромбоцитарная терапия (рекомендуется отменить, если возможно);
- другие серьезные острые или хронические заболевания;
- плохой контроль антикоагуляции;
- недостаточное мониторингирование АКТ.

При необходимости соблюдения баланса между риском рецидивов ВТЭ и риском кровотечений требуется, чтобы больные с неспровоцированной ТЭЛА получали АВК ≥ 3 мес. Затем АКТ в принципе должна продолжаться у больных с 1-м неспровоцированным эпизодом проксимального ТГВ или ТЭЛА и с низким риском кровотечений при учете предпочтений пациента. Примечательно, что термин «бес-срочная АКТ» не означает пожизненного лечения этими препаратами, а просто указывает, что длительность АКТ не должна ограничиваться 3 мес. после острого эпизода. У таких больных следует время от времени повторно оценивать возможность отмены антикоагулянтов с учетом баланса между рецидивом и кровотечением. Пожизненная АКТ рекомендуется большинству больных после 2-го эпизода неспровоцированных ТГВ или ТЭЛА.

В 2 недавно выполненных исследованиях ($n = 1\,224$) длительная терапия ацетилсалициловой кислотой (после завершения стандартного АКТ) сопровождалась снижением риска рецидивов после неспровоцированных ТГВ и / или ТЭЛА на 30–35 % [368, 369]. Это соответствует $< 50\%$ -ному снижению риска рецидивов на фоне пероральной АКТ; с другой стороны, частота кровотечений на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой ниже (табл. 17).

Новые пероральные антикоагулянты для длительной терапии

Для длительного лечения больных с ВТЭ могут использоваться 3 новых пероральных антикоагулянта: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Во всех

Таблица 17
Клинические исследования долговременной терапии ВТЭ
Table 17
Clinical trials on extended treatment of venous thromboembolism

Исследование	n	Длительность лечения	Активное лечение ^a	Сравнительное лечение	Дизайн исследования	Ожидаемое улучшение	Частота ВТЭ в контрольной группе	Снижение риска рецидива ВТЭ	Серьезные или клинически значимые кровотечения в группе активной ^a терапии
RE-SONATE [370]	1 343	6 мес.	Дабигатран 150 мг 2 раза в день ^c	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	70 %	5,6 %	92 %	5,3 %
RE-MEDY [370]	2 856	18–36 мес.	Дабигатран 150 мг 2 раза в день ^c	Варфарин (МНО 2–3)	Доказательство не меньшей эффективности	Абсолютное увеличение, < 2,8	1,3 %	Разница в риске 0,38 % по сравнению с АВК	5,6 % vs 10,2 % в группе варфарина
EINSTEIN Ext [295]	1 196	6–12 мес.	Ривароксабан 20 мг в день	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	70 %	7,1 %	82 %	6,0 %
AMPLIFY Ext [371]	2 486	12 мес.	Апиксабан 5,0 мг 2 раза в день	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	41 %	8,8 %	80 %	4,2 %
			Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день ^d					81 %	3,0 %
WARFASA [368]	402	≥ 24 мес.	Ацетилсалициловая кислота	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	40 %	11,2 %	40 %	1,0 %
ASPIRE [369]	822	4 года (реально 27 мес.)	30 %	Плацебо	Доказательство более высокой эффективности	–	6,5 % ^b	26 %	1,7 % ^b

Примечание: ^a – активное лечение означает использование пероральных ингибиторов тромбина или фактора Ха (или ацетилсалициловая кислота); в некоторых исследованиях группа сравнения также получала АКТ при помощи АВК; ^b – частота на 1 пациента в год; ^c – разрешенные дозы дабигатрана 150 мг 2 раза в день или 110 мг 2 раза в день; ^d – разрешенная доза апиксабана для долговременной терапии.

исследованиях доля пациентов с ТЭЛА составляла около 1/3, у остальных участников отмечалось ТГВ, но без клинически значимой ТЭЛА. В исследованиях длительной АКТ были включены больные, завершившие первоначальное лечение антикоагулянтами.

Дизайн и основные результаты недавних исследований по этой теме представлены в табл. 17. В 2 разных исследованиях дабигатран сравнивался с варфарином или плацебо. В исследовании REMEDY ($n = 2\,866$) больные в рандомизированном порядке получали либо дабигатран 150 мг 2 раза в сутки, либо варфарин (МНО 2–3). Отмечено, что при использовании дабигатрана не менее эффективно, чем при приеме варфарина предотвращались рецидивы подтвержденных клинически значимых ВТЭ или связанных с ними летальных исходов (HR – 1,44; 95%-ный ДИ – 0,78–2,64; $p = 0,01$ для не меньшей эффективности) [370]. Частота серьезных кровотечений составила 0,9 % на фоне дабигатрана vs 1,8 % на фоне варфарина (HR – 0,52; 95%-ный ДИ – 0,27–1,02). В исследовании RE-SONATE больные ($n = 1\,353$) были рандомизированы для лечения дабигатраном или плацебо в качестве дополнительной АКТ в течение 6 мес. [370]. В группе дабигатрана риск рецидивов клинически значимой ВТЭ или необъяснимых летальных исходов снизился на 92 % (HR – 0,08; 95%-ный ДИ – 0,02–0,25). Частота серьезных кровотечений в группе дабигатрана составила 0,3 % vs 0 % в группе плацебо. Серьезные или клинически значимые кровотечения возникали у 5,3 и 1,8 % больных соответственно (HR – 2,92; 95%-ный ДИ – 1,52–5,60) [370].

В рандомизированном двойном слепом исследовании EINSTEIN оценивалась эффективность и безопасность длительной терапии ВТЭ ривароксабаном [295]. Больным, завершившим 6–12-месячный курс антикоагулянтной терапии по поводу 1-го эпизода ВТЭ, назначалось дополнительное лечение ривароксабаном (20 мг 1 раз в сутки) или плацебо в течение 6–12 мес. При использовании ривароксабана более эффективно, чем плацебо, предотвращались рецидивы ВТЭ (1,3 % vs 7,1 %; HR – 0,18; 95%-ный ДИ – 0,09–0,39). Серьезные, но нефатальные кровотечения развивались у 0,7 % больных в группе ривароксабана и не зарегистрированы ни у одного больного группы плацебо. Частота серьезных или клинически значимых кровотечений составила 6,0 % в группе ривароксабана и 1,2 % – в группе плацебо (HR – 5,19; 95%-ный ДИ – 2,3–11,7).

В двойном слепом исследовании AMPLIFY пациенты с ВТЭ в рандомизированном порядке получали апиксабан в дозах 2,5 или 5 мг 2 раза в сутки, либо плацебо [371]. Пациенты включались в исследование при условии, что клиническое состояние позволяло в равной степени как назначить, так и отменить АКТ. Лечение продолжалось в течение 12 мес. Клинически значимые рецидивы ВТЭ или летальные исходы отмечены у 11,6 % больных, получавших плацебо, у 3,8 % получавших 2,5 мг апиксабана (HR – 0,33; 95%-ный ДИ – 0,22–0,48) и у 4,2 % получавших 5 мг апиксабана (HR – 0,36 по сравнению с плацебо; 95%-ный ДИ – 0,25–0,53). Частота серьезных кровотечений составила 0,5 % в группе плацебо, 0,2 % – в группе апиксабана 2,5 мг

Таблица 18
Рекомендации по длительности АКТ при ТЭЛА
Table 18
Recommendations for duration of anticoagulation after pulmonary embolism

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
При ТЭЛА, развившейся на фоне временных факторов риска, рекомендованная длительность пероральной АКТ составляет 3 мес.	I	B	[358]
При неспровоцированной ТЭЛА рекомендованная длительность пероральной АКТ составляет 3 мес.	I	A	[363, 372–374]
Для больных с 1-м эпизодом неспровоцированной ТЭЛА и низким риском кровотечений следует обсудить длительную терапию пероральными антикоагулянтами	IIa	B	[375]
Для больных со 2-м эпизодом неспровоцированной ТЭЛА рекомендована АКТ неопределенной продолжительности	I	B	[360]
При необходимости длительной АКТ альтернативой терапии АВК (кроме больных с тяжелой почечной недостаточностью) являются ривароксабан (20 мг 1 раз в сутки), дабигатран (150 мг 2 раза в день, а для больных старше 80 лет либо принимающих верапамил – 110 мг 2 раза в день) или апиксабан (2,5 мг 2 раза в день) ^a	IIa	B	[295, 370, 371]
При длительной АКТ следует регулярно оценивать соотношение риска и пользы	I	C	
В случае плохой переносимости или отказа от приема пероральных антикоагулянтов для долговременной профилактики ВТЭ можно назначать ацетилсалициловую кислоту	IIb	B	[368, 369]
Для больных с ТЭЛА и онкологическими заболеваниями в первые 3–6 мес. рекомендована терапия НМГ подкожно в скорректированных по массе тела больного дозах	IIa	B ^b	[278, 376, 377]
Для больных с ТЭЛА и онкологическими заболеваниями по истечении первых 3–6 мес. рекомендуется длительная АКТ бессрочно либо до излечения онкологического заболевания	IIa	C	

Примечание: ^a – долгосрочные данные по больным, получавшим новые пероральные антикоагулянты по поводу профилактики вторичной ТЭЛА, пока отсутствуют; ^b – уровень доказательств B относится к каждому препарату в отдельности.

и 0,1 % – в группе апиксабана 5 мг. Серьезные или клинически значимые кровотечения зарегистрированы в 2,7; 3,2 % (HR – 1,20 по сравнению с плацебо; 95%-ный ДИ – 0,69–2,10) и 4,3 % (HR – 1,62 по сравнению с плацебо; 95%-ный ДИ – 0,96–2,73) случаев соответственно.

Таким образом, результаты исследований с использованием новых пероральных антикоагулянтов при длительном лечении ВТЭ совпали с результатами исследований, в которых эти же препараты применялись в острой фазе ТЭЛА или ВТЭ при стандартной длительности терапии (см. предыдущий раздел). Это означает, что новые пероральные антикоагулянты эффективны (в отношении профилактики клинически значимых или фатальных рецидивов ВТЭ) и безопасны (особенно в отношении серьезных кровотечений) и, вероятно, безопаснее стандартной терапии с использованием АВК (табл. 18).

ХТЭЛГ

Эпидемиология

ХТЭЛГ является инвалидизирующим заболеванием, вызванным хронической обтурацией крупных ЛА. Хотя точная распространенность и ежегодная частота ХТЭЛГ неизвестны, по данным, полученным в Великобритании, показано, что это заболевание возникает приблизительно в 5 случаях на 1 млн населения [378]. В соответствии с клиническими рекомендациями Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2009) по ЛГ [379] и недавно опубликованным обновлением клинической классификации ЛГ [380], ХТЭЛГ рассценивается как отдельная подгруппа ЛГ (группа 4).

ХТЭЛГ является одним из отдаленных осложнений ТЭЛА с суммарной частотой 0,1–9,1 % в первые 2 года после клинически значимого эпизода ТЭЛА [381]. Высокий процент ошибок обусловлен диагностическими ошибками при направлении больных к специалисту, отсутствием ранних симптомов и трудностями в дифференциации «истинной» острой ТЭЛА с присоединением ХТЭЛГ или ранее существовавшей ХТЭЛГ. Целесообразность рутинного скрининга по поводу ХТЭЛГ после ТЭЛА не подтверждена существующими сегодня доказательствами; значительное число случаев ХТЭЛГ развивается при отсутствии предшествующего острого эпизода ТЭЛА.

Патофизиология

Существующие доказательства свидетельствуют, что основной причиной ХТЭЛГ является ТЭЛА. В недавно созданном международном регистре у 80 % больных ХТЭЛГ в анамнезе была ВТЭ [382]. Развитию ХТЭЛГ могут способствовать неадекватная АКТ, большие размеры тромботических масс, остаточные тромбы и рецидивы ВТЭ. С другой стороны, факторы риска ХТЭЛГ и ВТЭ различны; ХТЭЛГ связана всего с несколькими тромбофилическими факторами: волчаночным антикоагулянтом, антифосфолипидными антителами и повышенным уровнем VIII фактора свертывания [4, 383]. Высказано предположение, что у некоторых больных после ТЭЛА под действием инфекции [384], воспаления [385], циркулирующих или резидентных клеток-предшественников [386, 387], заместительной терапии гормонами щитовидной железы или злокачественных заболеваний [4] может развиваться процесс ремодели-

рования легочных сосудов. Гиперкоагуляция, «слипание» эритроцитов, тромбоцитоз и «нерасщепляемый» фибриноген могут усугубить облитерацию ЛА при ХТЭЛГ [388]. Кроме того, существуют «неплазматические» факторы, с которыми связаны более высокая частота и неблагоприятный прогноз ХТЭЛГ: спленэктомия, вентрикулоатриальное шунтирование в качестве терапии гидроцефалии, воспалительные заболевания кишечника, хронический остеомиелит [4, 389].

Помимо обтурации крупных ветвей ЛА, патофизиология ХТЭЛГ включает болезни легочных микрососудов [390], которые могут становиться причиной неблагоприятного исхода в некоторых случаях легочной эндартериозэктомии [391]. Это состояние может развиваться вследствие повышенного кровотока или высокого давления в ранее неповрежденных сосудах либо провоцироваться гипоксией, инфекцией или воспалением.

Клинические проявления и диагностика

Средний возраст больных ХТЭЛГ составляет 63 года; мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой [392]. В детском возрасте ХТЭЛГ встречается редко [393, 394]. В начале заболевания клинические симптомы неспецифичны или вовсе отсутствуют; симптомы недостаточности ПЖ появляются на поздних стадиях. Таким образом, ранняя диагностика затруднительна. Между появлением симптомов и постановкой диагноза в экспертных центрах проходит в среднем 14 мес. [392]. Если клинические проявления присутствуют, они похожи на острые симптомы ТЭЛА или идиопатической легочной артериальной гипертензии. В этом контексте при ХТЭЛГ чаще появляются отек легких и кровохарканье, тогда как при идиопатической легочной артериальной гипертензии чаще встречаются синкопальные состояния.

Диагноз ХТЭЛГ основывается на данных, полученных по крайней мере через 3 мес. эффективной АКТ для дифференцировки этого состояния с «подострой ТЭЛА»:

- среднее ЛАГ ≥ 25 мм рт. ст. при давлении заклинивания ЛА ≤ 15 мм рт. ст.
- хотя бы 1 дефект перфузии (на сегментарном уровне), выявленный при перфузионной сцинтиграфии (ПСК) легких, либо обтурация ветви ЛА, выявленная при ангиографии с помощью мультidetекторной компьютерной томографии (МДКТ), или обычной ангиографии легочных сосудов.

У некоторых больных, особенно при полной односторонней обтурации легочных сосудов, в состоянии покоя отмечаются нормальные показатели легочной гемодинамики, несмотря на клинически значимое заболевание. Этих пациентов следует расценивать как больных ХТЭЛГ и вести соответствующим образом. Однако терминология для описания такого хронического тромбоэмболического поражения легочных сосудов в настоящее время отсутствует.

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ показан на рис. 6. Несмотря на то, что МДКТ-ангиография считается наиболее предпочтительным методом диагностики острой ТЭЛА, при ХТЭЛГ первоочередным методом визуализации является плоскостная вентиляционно-перфузионная (V/Q) сцинтиграфия легких, которая обладает чувствительностью 96–97 % и специфичностью 90–95 % для диагностики этого состояния [395]. Напротив, при идиопатической легочной артериальной гипертензии и легочной веноокклюзионной болезни показатели ПСК могут быть в пределах нормы либо выявляться субсегментарные дефекты [396].

Обязательным методом диагностики является катетеризация правых отделов сердца. Ключевыми гемодинамическими показателями являются среднее давление в ЛА, ЛСС и давление заклинивания ЛА. У больных-кандидатов для хирургического лечения ЛСС имеет прогностическое значение [398].

МДКТ-ангиография остается признанным визуализационным методом при ХТЭЛГ [399], но при обычной КТ легких не может быть исключено это заболевание [397]. КТ-ангиография помогает выявить осложнения ХТЭЛГ, такие как дилатация ЛА с последующей компрессией основных левых коронарных артерий.

КТ легких высокого разрешения позволяет получить изображения легочной паренхимы, диагности-



Рис. 6. Алгоритм диагностики ХТЭЛГ: адаптировано из I.M.Lang et al. (2010) [397]

Figure 6. Algorithm for the diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (adapted from I.M.Lang et al., 2010) [397]

ровать эмфизему, патологию бронхиального дерева или интерстициальные заболевания легких, а также инфаркты, пороки развития сосудов и перикарда, деформацию грудной стенки. Нарушения перфузии проявляются как мозаичность легочной паренхимы с темными участками, соответствующими участкам с относительным снижением перфузии. Хотя при ХТЭЛГ мозаичный паттерн встречается нередко, он также наблюдается у 12 % больных с легочной артериальной гипертензией [400]. Магнитно-резонансные изображения легочного кровотока по-прежнему считаются менее информативными, чем КТ [401], но этот метод, как и ангиоскопия [402], внутрисосудистое ультразвуковое исследование (УЗИ) и оптическая когерентная томография, могут применяться при наличии соответствующего опыта и оборудования.

Окончательным шагом в диагностике ХТЭЛГ является избирательная (селективная) ангиография боковых ветвей ЛА в переднезадней и боковой проекциях, что позволяет визуализировать периферическую сеть легочных сосудов, их взаимосвязи, патологию сосудистой стенки, стенозы, аневризмы и полную окклюзию сосудов, а также коллатерали с бронхиальными сосудами.

Лечение и прогноз

Алгоритм лечения ХТЭЛГ представлен на рис. 7. Терапией выбора является легочная эндартериэктомия. В Европе внутрибольничная летальность в экспертных центрах в настоящее время составляет 4,7 % [398]. У большинства больных после операции существенно уменьшается выраженность симптомов и почти нормализуется гемодинамика [391, 398, 403]. В отличие от хирургической эмболектомии при острой ТЭЛА, при лечении ХТЭЛГ требуется истинная эндартериэктомия за счет удаления среднего слоя стенки ЛА; это производится при глубокой гипотермии и искусственном кровообращении [404].

Возможность хирургического лечения ХТЭЛГ определяется многими факторами, которые сложно стандартизовать; решение принимается в зависимости от состояния пациента, опыта хирургов и доступных ресурсов. В целом критерии включают функциональный класс II–IV по Нью-Йоркской классификации, хирургическую доступность тромбов в главных, лobarных и сегментарных ветвях ЛА. Пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к хирургическому лечению. Не определены пороговые значения ЛСС или показателей дисфункции ПЖ, которые послужили бы абсолютным противопоказанием к операции.

Если хирургическое лечение не проведено или после легочной эндартериэктомии у пациента сохраняется ЛГ, прогноз неблагоприятный. Для больных с неоперабельной ХТЭЛГ продолжаются попытки разработать методику баллонной ангиопластики ЛА как альтернативного лечения [405–408].

Лекарственная терапия ХТЭЛГ заключается в назначении антикоагулянтов, диуретиков и кислорода.

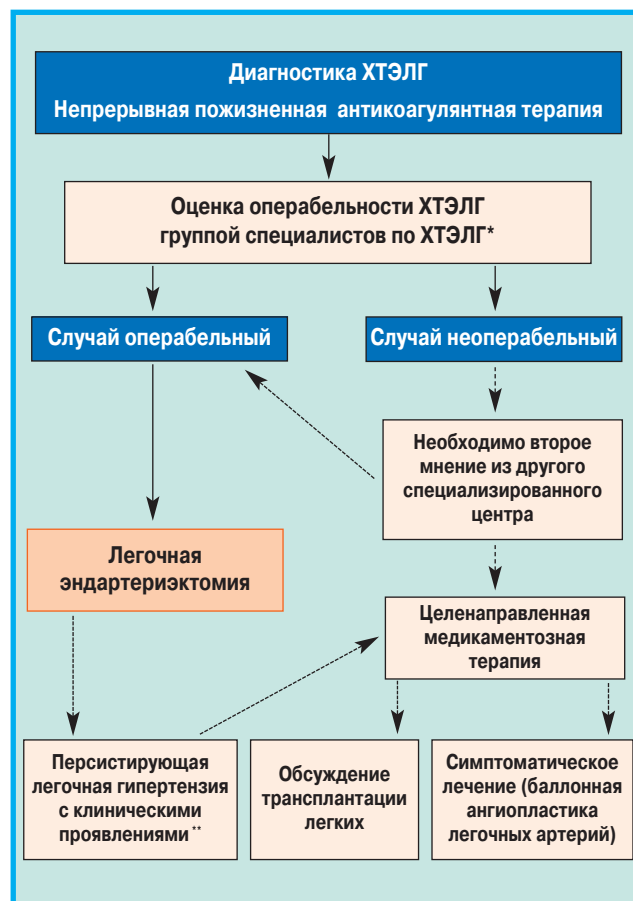


Рис. 7. Алгоритм диагностики ХТЭЛГ. Адаптировано из Н.А. Gho-frani et al. (2013) [411]

Примечание: * – группа специалистов по ХТЭЛГ – мультидисциплинарная группа экспертов в области диагностики и оценки операбельности больных с ХТЭЛГ; ** – по S.W. Jamieson et al. [413].

Figure 7. Algorithm for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (adapted from H.A. Gho-frani et al., 2013) [411]

Рекомендуется пожизненная АКТ, хотя пока отсутствуют данные об эффективности и безопасности новых прямых антикоагулянтов при этом состоянии. Целесообразность рутинной постановки венозных фильтров не подтверждена существующими доказательствами, хотя консенсус в этом вопросе не достигнут. При развитии патологии легочных микрососудов при ХТЭЛГ требуется назначение препаратов для лечения легочной артериальной гипертензии [409]. Использование таких препаратов оправданно у неоперабельных больных, у пациентов с персистирующей или остаточной ЛГ после легочной эндартериэктомии или при неприемлемом соотношении риска и пользы хирургического лечения.

У неоперабельных больных с ХТЭЛГ ($n = 157$) или с персистирующей / остаточной ЛГ после легочной эндартериэктомии оценивалась эффективность двойного антагониста эндотелиновых рецепторов босентана в течение 16 нед. Основными конечными показателями были снижение ЛСС и увеличение расстояния, пройденного при проведении 6-минутного шагового теста, однако эти результаты не были достигнуты [410]. ЛСС определялось как сумма среднего давления в ЛА и давления закли-

нивания в ЛА, разделенная на величину сердечного выброса. Риосцигуат — растворимый пероральный стимулятор гуанилатциклазы, назначался 261 из 446 больных с неоперабельной ХТЭЛГ либо с персистирующей / остаточной ЛГ после легочной эндартериоэктомии в течение 16 нед., в результате чего расстояние, пройденное при проведении 6-минутного шагового теста, увеличилось на 39 м ($p < 0,001$) со средней разницей ЛСС $246 \text{ дин} / \text{см} \times \text{с}^{-5}$ ($p < 0,001$); время до начала клинического ухудшения не изменилось [411]. Недавно получено разрешение на использование риосцигуата у взрослых пациентов с персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения и у лиц с неоперабельной ХТЭЛГ для улучшения физической толерантности и функционального класса. Использование других препаратов для лечения ЛАГ или использование риосцигуата в качестве терапевтического «мостика» перед легочной эндартериоэктомией у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода в связи с выраженными нарушениями гемодинамики в настоящее время не разрешено (табл. 19).

Особые обстоятельства

Беременность

В развитых странах ТЭЛА является основной причиной смерти беременных [415]. В послеродовом периоде риск ТЭЛА еще выше, особенно после кесарева сечения. В клинические рекомендации ЕОК по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2011) включен раздел по лечению ВТЭ [416]. Настоящий раздел полностью соответствует указанным рекомендациям.

При беременности клинические проявления ТЭЛА не меняются, но поскольку беременные нередко жалуются на одышку, этот симптом следует интерпретировать осторожно. Артериальную кровь

для анализа следует забирать в положении беременной сидя, т. к. при горизонтальном положении тела, начиная с III триместра, напряжение кислорода в артериальной крови снижается. Данные о возможности использования клинических прогностических критериев при подозрении на ТЭЛА у беременных отсутствуют, но в серии недавно опубликованных наблюдений беременных ($n = 125$), направленных на КТ-ангиографию, у больных с показателями по оригинальной шкале Веллса < 6 баллов не установлено ни одного случая ТЭЛА [417]. Эти данные нуждаются в подтверждении результатами крупных проспективных исследований.

Диагностика ТЭЛА у беременных

При обследовании беременных с подозрением на ТЭЛА следует учитывать воздействие ионизирующей радиации на плод, хотя это опасение существенно перевешивается риском несвоевременной диагностики потенциально фатального заболевания, каковым является ТЭЛА высокого риска. Более того, ошибочная диагностика ТЭЛА у беременных также сопряжена с рисками, поскольку сопровождается необоснованным назначением антикоагулянтов, что вносит изменения в план ведения беременности и родов, будущую контрацепцию и профилактику тромбозов и тромбоэмболий во время новых беременностей. Таким образом, врач должен быть настроен на точную диагностику.

Целесообразность измерения D-димера у беременных неоднозначна. Нормальный уровень D-димера у беременных имеет такое же прогностическое значение для исключения ТЭЛА, что и вне беременности, но у беременных D-димер редко бывает нормальным в связи с физиологическим повышением его уровня в плазме крови [127, 418]. При анализе серийных наблюдений беременных с подозрением на ТГВ показано, что при измерении уровня D-димера методом агглютинации болезнь исключается в 55 % случаев с отрицательным прогностическим значени-

Таблица 19
Рекомендации по лечению ХТЭЛГ
Table 19
Recommendations for chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
У больных после перенесенной ТЭЛА с сохраняющейся одышкой следует исключать ХТЭЛГ	IIa	C	[414]
У лиц без клинических симптомов после перенесенной ТЭЛА скрининг по поводу ХТЭЛГ не рекомендуется	III	C	[381]
Во всех случаях ХТЭЛГ рекомендуется оценивать возможность хирургического лечения; решение относительно других методов лечения должно приниматься мультидисциплинарной группой специалистов	I	C	[391, 398, 403, 412]
Во всех случаях ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная АКТ	I	C	[412]
Больным ХТЭЛГ рекомендуется хирургическое лечение	I	C	[412]
Лицам с клиническими проявлениями ХТЭЛГ, которые мультидисциплинарной группой экспертов, включающей хотя бы 1 хирурга с опытом легочной эндартериоэктомии, признаны неоперабельными или имеют персистирующую или рецидивирующую ХТЭЛГ после хирургического лечения, рекомендуется лечение риосцигуатом	I	B	[411, 412]
Применение препаратов для лечения ЛАГ может обсуждаться у больных с клиническими проявлениями ХТЭЛГ, которые признаны неоперабельными мультидисциплинарной группой экспертов, включающей хотя бы 1 хирурга с опытом легочной эндартериоэктомии	IIb	B	[412]

Таблица 20
Расчет поглощенной дозы радиации при диагностике
ТЭЛА (переработано из M.Bajc et al. (2009) [430]
и S.D.Chunilal et al. (2009) [431]

Table 20
Estimated radiation absorbed in procedures used for diag-
nosing PE (adapted from M.Bajc et al., 2009 [430] and
S.D.Chunilal et al., 2009 [431])

Исследование	Рассчитанный риск облучения, мЗв	
	у плода	у матери (молочные железы)
Рентгенография легких	< 0,01	0,01
Перфузионная сцинтиграфия легких с меченым Tc-99m альбумином, доза, МБк:		
40 (низкая)	0,11–0,20	0,28–0,50
200 (высокая)	0,20–0,60	1,20
Вентиляционная сцинтиграфия легких	0,10–0,30	< 0,01
КТ-ангиография	0,24–0,66	10–70

ем 100 % [418]. В том же исследовании была предпринята попытка установить более высокие пороговые значения D-димера для беременных [419]. В настоящее время планируется валидизировать предложенные пороговые значения в проспективных исследованиях, а пока для исключения ТЭЛА у беременных рекомендуется использовать обычные пороговые значения этого показателя. При отклонениях уровня D-димера от нормы рекомендуется дальнейшая диагностика с использованием компрессионного УЗИ нижних конечностей, т. к. при проксимальном ТГВ может потребоваться назначение антикоагулянтов и устранение необходимости визуализационных методов обследования легких. Если при УЗИ получен отрицательный результат, обследование следует продолжить.

Доза радиационного воздействия на плод при разных методах обследования представлена в табл. 20. Пороговая доза, представляющая опасность для плода, составляет 50 мЗв (50 000 мкГр) [420], и все лучевые методы диагностики сопряжены со значительно более низкой дозой радиации. При сцинтиграфии легких по сравнению с КТ-ангиографией, не связанной с высокой дозой облучения области молочных желез, незначительно, но достоверно повышается риск возникновения рака молочных желез в дальнейшем [421]. Как правило, при нормальной рентгенографии легких необходимость выполнения вентиляционной сцинтиграфии легких исчезает, что устраняет дальнейшее радиационное воздействие. Диагностическое значение сцинтиграфии легких составляет около 80 %, при этом в 70 % случаев полученные показатели находятся в пределах нормы, а в 5–10 % — демонстрируют высокую вероятность ТЭЛА [422–428]. При высокой доле неинформативных КТ во время беременности эта цифра так же высока, как и для КТ в отдельных популяциях [425]. Нормальные показатели ПСГ и КТ легких одинаково безопасны для исключения ТЭЛА на фоне беременности, что показано в нескольких ретроспективных серийных наблюдениях [427, 429].

При традиционной ангиопульмонографии лучевая нагрузка на плод гораздо более высокая (2,2–3,7 мЗв); у беременных этого исследования следует избегать [420].

Лечение ТЭЛА у беременных

Лечение ТЭЛА у беременных основано на АКТ гепарином, который не проникает в значительных количествах через плаценту и в грудное молоко. Опыт показывает, что при беременности можно безопасно использовать НМГ в дозах, скорректированных по массе тела [432–437]. У женщин с чрезвычайными отклонениями массы тела от нормы или с патологией почек следует мониторировать анти-Ха фактор, но делать это у всех больных не рекомендуется [279, 436, 437]. При беременности НФГ не противопоказан, однако при длительном применении вызывает остеопороз; при его назначении требуется мониторинг активированного частичного тромбопластинового времени. Фондапаринукс не должен назначаться при беременности из-за отсутствия данных о безопасности. АВК проникают через плаценту и вызывают хорошо изученные эмбриопатии в I триместре беременности. При назначении АВК в III триместре могут возникнуть внутриутробное и неонатальное кровотечение, а также отслойка плаценты. Варфарин может вызывать патологию центральной нервной системы плода в течение всей беременности. Новые пероральные антикоагулянты противопоказаны при беременности.

Особо внимание требуется при ведении родов. Эпидуральная анестезия может применяться только при отмене НМГ как минимум за 12 ч до родов. Терапия возобновляется через 12–24 ч после удаления эпидурального катетера. Рекомендуется тесное взаимодействие акушера, анестезиолога и лечащего врача.

После родов гепарин может быть заменен на АВК. Антикоагулянтная терапия должна проводиться через ≥ 6 нед. после родов с минимальной общей продолжительностью лечения 3 мес. АВК может сочетаться с грудным вскармливанием.

Опубликованные данные о тромболитической терапии беременных ($n = 28$) — в основном с помощью rtPA в дозе 100 мг в течение 2 ч свидетельствуют о том, что риск осложнений у беременных не выше, чем вне беременности [438]. Тромболитическая терапия не должна проводиться в перипартальном периоде за исключением критических случаев (табл. 21).

ТЭЛА и рак

Риск ВТЭ при онкологических заболеваниях в целом в 4 раза выше, чем в общей популяции [8]. Несмотря на то, что самое большое число эпизодов ВТЭ развивается у больных раком легких, толстого кишечника и предстательной железы, наивысший относительный риск ВТЭ отмечен также при множественной миеломе, злокачественных опухолях головного мозга и поджелудочной железы (в 46, 20 и 16 раз выше, чем у здоровых соответственно) [439]. При метаста-

Таблица 21
Рекомендации по лечению ТЭЛА у беременных
Table 21
Recommendations for pulmonary embolism in pregnancy

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
При подозрении на ТЭЛА во время беременности требуется официальная диагностика при помощи валидизированных методов	I	C	
Во избежание ненужного радиационного воздействия можно измерить уровень D-димер, поскольку его нормальный уровень имеет такое же клиническое значение, как и вне беременности	IIb	C	[418, 419]
Венозное компрессионное УЗИ помогает избежать ненужного радиационного воздействия, т. к. при диагнозе проксимального ТГВ подтверждается ТЭЛА	Ib	C	
Для исключения ТЭЛА у беременных с нормальными показателями рентгенографии легких используется ПСГ легких	IIb	C	
При патологических изменениях на рентгенограмме легких или невозможности проведения сцинтиграфии следует обсудить возможность КТ-ангиографии	IIa	C	
При ТЭЛА на фоне беременности, не сопровождающейся шоком или гипотензией, рекомендуется терапия НМГ	I	B	[432, 433]

зировании высокая частота ВТЭ наблюдается также при поражении желудка, желчного пузыря, матки, почек и легких [17].

При проведении химиотерапии у онкологических больных риск ВТЭ повышается в 6 раз по сравнению со здоровыми [8]. Тем не менее профилактическая АКТ обычно не рекомендуется за исключением терапии, включающей талидомид или леналидомид при множественной миеломе [440, 441]. Также для профилактики тромбозов у онкологических больных неэффективно применение НМГ и АВК из-за использования постоянных венозных катетеров [441].

Риск ВТЭ повышается в > 90 раз в первые 6 нед. после хирургического лечения рака по сравнению со здоровыми, уступая только риску ВТЭ после протезирования тазобедренного или коленного суставов. Интересно, что риск ВТЭ после хирургического лечения рака продолжает повышаться (в 30 раз) между 4-м и 12-м месяцами после хирургического лечения [442]. Таким образом, требуется неослабевающее внимание, т. к. в настоящее время профилактическая АКТ рекомендуется только в первые 30 дней после операции.

Диагностика ТЭЛА у онкологических больных

Наличие злокачественных новообразований должно быть учтено при определении клинической вероятности ТЭЛА (см. раздел «Диагностика ТЭЛА»). Отрицательный результат измерения D-димера у онкологических больных имеет такое же диагностическое значение, как и при отсутствии онкологических процессов. С другой стороны, при онкологических заболеваниях присутствует неспецифическое повышение уровня D-димера. При использовании порогового значения D-димера 700 мкг / мл либо скорректированных по возрасту пороговых значений доля онкологических больных, у которых ТЭЛА была исключена, повышалась с 8,4 до 13 и 12 % соответственно при приемлемой частоте ложноотрицательных результатов [443]. Эта стратегия нуждается в дальнейшей валидации.

При широком распространении КТ повысилась частота случайного выявления бессимптомной ТЭЛА

у онкологических больных [444]. Значение этих результатов неясно, особенно при выявлении дефектов в сегментарных артериях и дистальнее. Однако с точки зрения высокого риска неблагоприятных исходов в неконтролируемых исследованиях [445–449] у онкологических больных с бессимптомной ТЭЛА следует обсудить те же терапевтические подходы, что и для клинически значимой ТЭЛА.

Прогноз ТЭЛА у онкологических больных

Онкологические заболевания являются фактором риска неблагоприятных исходов острой ТЭЛА. В многофакторном анализе больных ТЭЛА ($n = 570$) в случае рака риск летального исхода, шока или рецидива ТЭЛА в течение 30 дней увеличивался в 3 раза [257]. В регистре RIETE при онкологических заболеваниях и без таковых общая летальность в течение 3 мес. составила 36,4 и 4,1 % соответственно ($p < 0,001$). Среди пациентов с ВТЭ ($n > 35\,000$) рак был наиболее сильным самостоятельным фактором риска как для общей летальности, так и для летальности, связанной с ТЭЛА [20]. Самый неблагоприятный прогноз обусловлен повышением риска кровотечений на фоне АКТ и высокой частотой рецидивов ВТЭ [450–454].

Риск рецидивов ТЭЛА при онкологических заболеваниях недавно оценивался в когортном исследовании ($n = 543$) и затем валидизирован как самостоятельный признак ($n = 819$) [453]. Предложенная шкала прогнозирования риска рецидивов включала рак молочной железы (–1 балл), метастазы в лимфатические узлы I или II стадии (–1 балл), женский пол, рак легкого и предшествующие ВТЭ (+1 балл за каждый признак). В случае если показатель составлял ≤ 0 баллов, отмечался низкий риск ($\leq 4,5\%$) рецидивов ВТЭ, > 1 балла – оценивался как высокий риск ($\geq 19\%$) [453]. Эта шкала помогает принимать индивидуализированное решение о длительности АКТ.

Ведение онкологических больных с ТЭЛА

При выборе режима АКТ у онкологических больных с ТЭЛА в острой фазе терапией 1-й линии считают-

Таблица 22
Рекомендации по ведению ТЭЛА у онкологических больных
Table 22
Recommendations for pulmonary embolism in cancer

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств	Ссылка
Принципы лечения случайно выявленной у онкологического больного ТЭЛА те же, что и при клинически значимой ТЭЛА	IIa	C	[447–449, 463]
Отрицательный результат измерения D-димера имеет такое же отрицательное диагностическое значение, как и у больных неонкологического профиля	IIa	B	[98, 443]
При ТЭЛА на фоне онкологического заболевания в первые 3–6 мес. следует проводить терапию НМГ подкожно с коррекцией дозы по массе тела	IIa	B	[278, 376, 377]
При ТЭЛА на фоне онкологического заболевания необходима длительная (> 6 мес.) АКТ в течение неопределенного времени либо до излечения онкологического заболевания	IIa	C	

ся НМГ (кроме случаев ТЭЛА высокого риска), лечение которыми продолжается в первые 3–6 мес. Однако эта стратегия основана на результатах единственного исследования, в котором частота рецидивов ВТЭ уменьшилась на 50 % без повышения риска кровотечений по сравнению с тактикой раннего перевода больных с гепарина на АВК [376, 377]. Доказательства эффективности конкретного лечения ТЭЛА на фоне онкологического заболевания и использования новых пероральных антикоагулянтов пока крайне ограниченные.

Тактика длительной АКТ может заключаться в продолжении лечения НМГ, переводе на АВК или отмене всех препаратов. Решение принимается индивидуально после анализа эффективности лечения онкологического заболевания, оценки рисков рецидива ВТЭ и кровотечений, а также предпочтений пациента. Целесообразно время от времени повторно оценивать соотношение риска и пользы длительной АКТ у конкретного пациента.

Борьба с рецидивами ВТЭ у онкологических больных на фоне терапии АВК или НМГ может заключаться в повышении дозы НМГ до максимально разрешенной или постановки венозного фильтра в полую вену [455]. Венозные фильтры устанавливаются прежде всего больным с невозможностью продолжения АКТ из-за кровотечений. Тем не менее у онкологических больных при отсутствии АКТ риск тромбоза фильтра может быть достаточно высоким. В недавно опубликованном проспективном рандомизированном исследовании с участием онкологических больных с ТГВ или ТЭЛА установка венозного фильтра не дала никаких дополнительных преимуществ по сравнению с АКТ фондапаринуксом [456].

Неспровоцированная ТЭЛА как первое проявление онкологического заболевания

Примерно у 10 % больных с неспровоцированной ТЭЛА в последующие 5–10 лет развивается онкологическое заболевание, при этом большинство случаев приходится на первые 1–2 года после диагностики ТЭЛА [457]. Недавно *H.T.Sorensen et al.* показано, что частота онкологических заболеваний одинакова как после неспровоцированной ТЭЛА, так и после ТЭЛА, спровоцированной хирургическими вмеша-

тельствами, но выше, чем после посттравматической ТЭЛА [458]. Пока отсутствует единое мнение о необходимости онкологического скрининга больных с неспровоцированной ТЭЛА. *M.Di Nisio et al.* рекомендует выполнять скрининговую КТ органов брюшной полости и малого таза в качестве наиболее эффективного и безопасного метода диагностики в сочетании с маммографией и цитологией мокроты [459]. Однако при сопоставлении результатов такого обширного скрининга с обычным клиническим обследованием 5-летняя выживаемость не различалась [460]. Таким образом, поиск латентного рака после эпизода неспровоцированной ВТЭ можно ограничить тщательным сбором анамнеза, врачебным осмотром, основными лабораторными анализами и рентгенографией грудной клетки [461, 462] (табл. 22).

Нетромботическая эмболизация ЛА

Нетромботическую эмболизацию ЛА могут вызвать разные типы клеток, включая адипоциты, гематопэтические, амниотические, трофобластические и опухолевые. Кроме того, эмболию ЛА могут спровоцировать бактерии, грибы, паразиты, инородные материалы и газ. Симптомы такого поражения аналогичны симптомам острой ВТЭ: одышка, тахикардия, боль в грудной клетке, кашель, иногда – кровохарканье, цианоз и синкопальные состояния.

Диагностика нетромботической эмболии ЛА может быть сложной [464]. Эмболы небольших размеров (микроэмболы) не видны при КТ легких. Типичные методы визуализации при разных типах нетромботической эмболии ЛА приведены в обзоре [465]. Учитывая редкость такого состояния, клиническая доказательная база весьма скудна и в основном представляет собой небольшие серийные наблюдения.

Септическая эмболия

Септические эмболы малого круга кровообращения – относительно редкое событие, обычно связанное с эндокардитом правых отделов сердца. К факторам риска относятся систематическое использование внутривенных наркотических препаратов, инфицирование венозных катетеров или проводов электрокардиостимулятора. Другие причины включают септический тромбофлебит из миндалин, зубов,

яремной и тазовой областей. Диагностика основана на выявлении источника септических эмболов при положительных результатах посевов крови, рентгенографии или КТ органов грудной клетки на фоне клинической картины. Наиболее частым бактериальным возбудителем эмболии является *Staphylococcus aureus*, но растущее число иммунокомпрометированных лиц, больных с постоянными сосудистыми катетерами и сосудистыми протезами приводит к повышению частоты септической эмболии, вызванной анаэробными грамположительными и грамотрицательными бактериями, бактероидами и грибами [466]; при этом необходима специфическая этиотропная терапия.

Эмболия ЛА инородными материалами

При увеличении числа интервенционных методик в современной медицине значительно повышается частота случаев эмболии ЛА, вызванной аспирацией инородными частицами [467] — силиконом, обломками сосудистых катетеров, проволочными проводниками, фильтрами полых вен, компонентами эндоваскулярных стентов. По возможности такие инородные объекты, попавшие внутрь сосудов, следует удалять, поскольку они могут вызывать дальнейшие тромбозы и сепсис.

Жировая эмболия

Жировые эмболы возникают почти у всех больных с переломами костей таза или длинных трубчатых костей, после внутрикостного остеосинтеза, протезирования коленных или тазобедренных суставов, а также после инъекций жировых препаратов и пропופола, внутрикостных инфузий, пункции костного мозга, у больных серповидноклеточной анемией, жировым гепатозом, панкреатитом и после липосакции. Поражение легких при этом не всегда обусловлено обтурацией сосудов, но может быть связано с высвобождением триггеров и воспалительных цитокинов; этим объясняется развитие острого респираторного дистресс-синдрома у некоторых больных с жировой эмболией [468].

Классическая триада жировой эмболии характеризуется нарушением сознания, респираторным дистрессом и петехиальными высыпаниями, обычно через 12–36 ч после повреждения тканей. Частицы жира можно обнаружить в крови, моче, мокроте, бронхоальвеолярном смыве и цереброспинальной жидкости [469]. В большинстве случаев это состояние разрешается самостоятельно, требуется только симптоматическая терапия. Опубликованы сообщения об эффективности высоких доз метилпреднизолона у человека, форболмиристата ацетата и сивелестата — у животных, однако данные, что эти препараты значимо влияют на течение заболевания, отсутствуют [470].

Воздушная эмболия

Воздушные эмболы могут возникать как в венозных, так и артериальных сосудах, но чаще встречается

воздушная эмболия венозного русла. Венозная воздушная эмболизация — обычно ятрогенное осложнение при использовании центральных венозных и гемодиализных катетеров. Летальный объем воздуха после инъекции у человека составляет от 100 до 500 мл [471]. Основной эффект венозной воздушной эмболии — обструкция выносящего тракта ПЖ или легочных артериол смесью пузырьков воздуха и фибрина. Диагноз можно поставить при проведении рентгенографии легких или ЭхоКГ, но более чувствительным диагностическим методом является КТ легких, при которой выявляется типичная картина округлых теней, расположенных вентрально при положении больного лежа на спине [465]. В схему лечения включены поддержка гемодинамики, предотвращение дальнейшего поступления газа в кровоток и увеличение объема циркулирующей крови. Пациента следует положить на правый бок для предотвращения обструкции выносящего тракта ПЖ воздушной пробкой [472]. При обнаружении большого количества газа в центральных отделах сердечно-сосудистой системы желательна постановка центрального венозного катетера для аспирации газа. При ингаляции 100%-го кислорода уменьшаются размеры воздушных пузырьков за счет установления градиента диффузии, способствующего выведению газа [471].

Эмболия амниотической жидкостью

Эмболия амниотической жидкостью является редким, но крайне тяжелым осложнением беременности и не встречается при других состояниях. Частота доказанных случаев составляет 1,9–2,5 на 100 000 рождений [473]. Наиболее вероятным механизмом эмболии амниотической жидкостью считается ее попадание в маточные вены во время нормальных родов либо при отслойке плаценты при хирургических вмешательствах или травмах. В результате легочные сосуды обтурируются скоплениями клеток и меконием с последующим развитием воспалительной реакции благодаря высвобождению активных метаболитов. У большинства пациенток развиваются судороги. Иногда на более поздних стадиях развивается отек легких и острый респираторный дистресс-синдром. Летальность высока и составляет до 21 % даже в последнее время [473]. Лечение симптоматическое.

Опухолевая эмболия

Легочные внутрисосудистые эмболы из опухолевых клеток выявляются при аутопсии в 26 % случаев опухолевых заболеваний, хотя при жизни такой диагноз выставляется редко [474]. Наиболее частыми причинами являются рак простаты, желудочно-кишечного тракта, печени и молочной железы. Рентгенологические признаки опухолевой микроэмболии похожи на многие легочные заболевания, в т. ч. пневмонию, туберкулез, интерстициальные заболевания легких. Опухолевая макроэмболия неотличима от ВТЭ. Лечение должно быть направлено на основное опухолевое заболевание.

Литература / References

1. Heit J.A. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (3): 370–372.
2. Cohen A.T., Agnelli G., Anderson F.A. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98 (4): 756–764.
3. Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P. et al. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest.* 2010; 138 (6): 1432–1440.
4. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 325–331.
5. Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S. et al. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 332–338.
6. Fanikos J., Piazza G., Zayaruzny M., Goldhaber S.Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 102 (4): 688–693.
7. Stein P.D., Henry J.W. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest.* 1995; 108 (4): 978–981.
8. Heit J.A. III, Silverstein M.D., Mohr D.N. et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (6): 809–815.
9. Anderson F.A. Jr, Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation.* 2003; 107 (23, Suppl. 1): I9–I16.
10. Bisst. T., Brandão L.R., Kahr W.H. et al. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br. J. Haematol.* 2008; 142 (5): 808–818.
11. Andrew M., David M., Adams M. et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood.* 1994; 83 (5): 1251–1257.
12. Stein P.D., Kayali F., Olson R.E. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J. Pediatr.* 2004; 145 (4): 563–565.
13. van Ommen C.H., Heijboer H., Büller H.R. et al. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J. Pediatr.* 2001; 139 (5): 676–681.
14. Kearon C., Akl E.A. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood.* 2014; 123 (12): 1794–1801.
15. Rogers M.A., Levine D.A., Blumberg N. et al. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation.* 2012; 125 (17): 2092–2099.
16. Ku G.H., White R.H., Chew H.K. et al. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood.* 2009; 113 (17): 3911–3917.
17. Chew H.K., Wun T., Harvey D. et al. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (4): 458–464.
18. Blom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005; 293 (6): 715–722.
19. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 2013; 122 (10): 1712–1723.
20. Gussoni G., Frasson S., La Regina M. et al. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb. Res.* 2013; 131 (1): 24–30.
21. Blanco-Molina A., Rota L.L., Di Micco P. et al. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (2): 306–311.
22. Blanco-Molina A., Trujillo-Santos J., Tirado R. et al. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (3): 478–482.
23. Pomp E.R., Lenselink A.M., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *Thromb. Haemost.* 2008; 6 (4): 632–637.
24. Henriksson P., Westerlund E., Wallén H. et al. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *Br. Med. J.* 2013; 346: e8632.
25. Sweetland S., Beral V., Balkwill A. et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (11): 2277–2286.
26. Clayton T.C., Gaskin M., Meade T.W. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int. J. Epidemiol.* 2011; 40 (3): 819–827.
27. Smeeth L., Cook C., Thomas S. et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet.* 2006; 367 (9516): 1075–1079.
28. Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood.* 2008; 111 (10): 4902–4907.
29. Dijk F.N., Curtin J., Lord D., Fitzgerald D.A. Pulmonary embolism in children. *Paediatr. Respir. Rev.* 2012; 13 (2): 112–122.
30. Piazza G., Goldhaber S.Z. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation.* 2010; 121 (19): 2146–2150.
31. Severinsen M.T., Kristensen S.R., Johnsen S.P. et al. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (8): 1297–1303.
32. Steffen L.M., Cushman M., Peacock J.M. et al. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (5): 746–751.
33. Agno W., Becattini C., Brighton T. et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2008; 117 (1): 93–102.
34. Montecucco F., Mach F. Should we focus on «venous vulnerability» instead of «plaque vulnerability» in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (6): 995–996.
35. Piazza G., Goldhaber S.Z., Lessard D.M. et al. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (6): 1095–1102.
36. Gesele P., Momi S., Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb. Haemost.* 2010; 103 (1): 56–61.
37. Fox E.A., Kahn S.R. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (2): 362–365.
38. Enga K.F., Braekkan S.K., Hansen-Krone I.J. et al. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (10): 2068–2074.
39. Wattanakit K., Lutsey P.L., Bell E.J. et al. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb. Haemost.* 2012; 108 (3): 508–515.

40. Sørensen H.T., Horvath-Puho E., Lash T.L. et al. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation*. 2011; 124 (13): 1435–1441.
41. Prandoni P., Pesavento R., Sorensen H.T. et al. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur. J. Intern. Med.* 2009; 20 (5): 470–473.
42. Sørensen H.T., Horvath-Puho E., Pedersen L. et al. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet*. 2007; 370 (9601): 1773–1779.
43. Kakkar V.V., Howe C.T., Flanc C., Clarke M.B. Natural history of postoperative deepvein thrombosis. *Lancet*. 1969; 2 (7614): 230–232.
44. Dalen J.E. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002; 122 (4): 1440–1456.
45. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (23, Suppl. 1): I22–I30.
46. Aujesky D., Obrosky D.S., Stone R.A. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (2): 169–175.
47. Laporte S., Mismetti P., Décousus H. et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation*. 2008; 117 (13): 1711–1716.
48. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet*. 1999; 353 (9162): 1386–1389.
49. Miniati M., Monti S., Bottai M. et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)*. 2006; 85 (5): 253–262.
50. Cosmi B., Nijkeuter M., Valentino M. et al. 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.
51. Sanchez O., Helley D., Couchon S. et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (6): 1248–1255.
52. Becattini C., Agnelli G., Pesavento R. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 130 (1): 172–175.
53. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264.
54. Kyrle P.A., Rosendaal F.R., Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*. 2010; 376 (9757): 2032–2039.
55. Zhu T., Martinez I., Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2009; 29 (3): 298–310.
56. Heit J.A. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am. J. Hematol.* 2012; 87 (Suppl. 1): S63–S67.
57. Heit J.A., Lahr B.D., Petterson T.M. et al. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood*. 2011; 118 (18): 4992–4999.
58. Iorio A., Kearon C., Filippucci E. et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (19): 1710–1716.
59. Douketis J., Tosetto A., Marcucci M. et al. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *Br. Med. J.* 2011; 342: d813.
60. Lijfering W.M., Veeger N.J., Middeldorp S. et al. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood*. 2009; 114 (10): 2031–2036.
61. Cosmi B., Legnani C., Tosetto A. et al. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood*. 2010; 115 (3): 481–488.
62. Rodger M.A., Kahn S.R., Wells P.S. et al. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *Can. Med. Ass. J.* 2008; 179 (5): 417–426.
63. Eichinger S., Minar E., Bialonczyk C. et al. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA*. 2003; 290 (8): 1071–1074.
64. Coppens M., Reijnders J.H., Middeldorp S. et al. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2008; 6 (9): 1474–1477.
65. Kearon C., Julian J.A., Kovacs M.J. et al. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood*. 2008; 112 (12): 4432–4436.
66. McIntyre K.M., Sasahara A.A. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am. J. Cardiol.* 1971; 28 (3): 288–294.
67. Smulders Y.M. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc. Res.* 2000; 48 (1): 23–33.
68. Delcroix M., Mélot C., Lejeune P. et al. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology*. 1990; 72 (1): 77–84.
69. Huet Y., Brun-Buisson C., Lemaire F. et al. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135 (1): 114–117.
70. Lankhaar J.W., Westerhof N., Faes T.J. et al. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006; 291 (4): H1731–H1737.
71. Molloy W.D., Lee K.Y., Girling L. et al. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984; 130 (5): 870–874.
72. Marcus J.T., Gan C.T., Zwanenburg J.J. et al. Inter-ventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51 (7): 750–757.
73. Mauritz G.J., Marcus J.T., Westerhof N. et al. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart*. 2011; 97 (6): 473–478.
74. Begieneman M.P., van de Goot F.R., van der Bilt I.A. et al. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart*. 2008; 94 (4): 450–456.
75. Hull R.D., Raskob G.E., Hirsh J. et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315 (18): 1109–1114.

76. Lankeit M., Jiménez D., Kostrubiec M. et al. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation*. 2011; 124 (24): 2716–2724.
77. Lankeit M., Kempf T., Dellas C. et al. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (9): 1018–1025.
78. Mehta N.J., Jani K., Khan I.A. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am. Heart J.* 2003; 145 (5): 821–825.
79. Burrowes K.S., Clark A.R., Tawhai M.H. Blood flow redistribution and ventilation/perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm. Circ.* 2011; 1 (3): 365–376.
80. Konstantinides S., Geibel A., Kasper W. et al. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism (see comments). *Circulation*. 1998; 97 (19): 1946–1951.
81. Miniati M., Prediletto R., Formichi B. et al. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159 (3): 864–871.
82. Pollack C.V., Schreiber D., Goldhaber S.Z. et al. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 57 (6): 700–706.
83. Wells P.S., Ginsberg J.S., Anderson D.R. et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129 (12): 997–1005.
84. Thames M.D., Alpert J.S., Dalen J.E. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA*. 1977; 238 (23): 2509–2511.
85. Stein P.D., Henry J.W. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest*. 1997; 112 (4): 974–979.
86. White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107 (23, Suppl. 1): I4–I8.
87. Rodger M.A., Carrier M., Jones G.N. et al. Diagnostic value of arterial blood. Gas measurement in suspected pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (6): 2105–2108.
88. Stein P.D., Goldhaber S.Z., Henry J.W., Miller A.C. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest*. 1996; 109 (1): 78–81.
89. Elliott C.G., Goldhaber S.Z., Visani L., DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest*. 2000; 118 (1): 33–38.
90. Geibel A., Zehender M., Kasper W. et al. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (5): 843–848.
91. Miniati M., Pistolesi M., Marini C. et al. 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.
92. Musset D., Parent F., Meyer G. et al. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet*. 2002; 360 (9349): 1914–1920.
93. Le Gal G., Righini M., Roy P.M. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (3): 165–171.
94. PIOPED Investigators. Value of the ventilation / perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA*. 1990; 263 (20): 2753–2759.
95. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. 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.
96. Anderson D.R., Kovacs M.J., Dennie C. et al. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J. Emerg. Med.* 2005; 29 (4): 399–404.
97. Kearon C., Ginsberg J.S., Douketis J. et al. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (11): 812–821.
98. Söhne M., Kamphuisen P.W., van Mierlo P.J., Büller H.R. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb. Haemost.* 2005; 94 (1): 206–210.
99. van Belle A., Büller H.R., Huisman M.V. et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA*. 2006; 295 (2): 172–179.
100. Wells P.S., Anderson D.R., Rodger M. et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann. Intern. Med.* 2001; 135 (2): 98–107.
101. Rodger M.A., Maser E., Stiell I. et al. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Res.* 2005; 116 (2): 101–107.
102. Runyon M.S., Webb W.B., Jones A.E., Kline J.A. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad. Emerg. Med.* 2005; 12 (7): 587–593.
103. Wolf S.J., McCubbin T.R., Feldhaus K.M. et al. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann. Emerg. Med.* 2004; 44 (5): 503–510.
104. Ceriani E., Combescuru C., Le Gal G. et al. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (5): 957–970.
105. Douma R.A., Mos I.C., Erkens P.M. et al. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 2011; 154 (11): 709–718.
106. Lucassen W., Geersing G.J., Erkens P.M. et al. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155 (7): 448–460.
107. Gibson N.S., Sohne M., Kruip M.J. et al. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2008; 99 (1): 229–234.
108. Klok F.A., Mos I.C., Nijkeuter M. et al. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168 (19): 2131–2136.
109. Douma R.A., Gibson N.S., Gerdes V.E. et al. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (1): 197–200.

110. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *Thromb. Haemost.* 2007; 5 (2): 296–304.
111. Stein P.D., Hull R.D., Patel K.C. et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140 (8): 589–602.
112. Perrier A., Roy P.M., Aujesky D. et al. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am. J. Med.* 2004; 116 (5): 291–299.
113. Perrier A., Roy P.M., Sanchez O. et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (17): 1760–1768.
114. Perrier A., Desmarais S., Miron M.J. et al. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet.* 1999; 353 (9148): 190–195.
115. Kruip M.J., Slob M.J., Schijen J.H. et al. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (14): 1631–1635.
116. Righini M., Le Gal G., Aujesky D. et al. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2008; 371 (9621): 1343–1352.
117. Carrier M., Righini M., Djurabi R.K. et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (5): 886–892.
118. Geersing G.J., Erkens P.M., Lucassen W.A. et al. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *Br. Med. J.* 2012; 345: e6564.
119. Righini M., Goehring C., Bounameaux H., Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am. J. Med.* 2000; 109 (5): 357–361.
120. Douma R.A., Le G.G., Sohne M. et al. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *Br. Med. J.* 2010; 340: c1475.
121. Penaloza A., Roy P.M., Kline J. et al. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (7): 1291–1296.
122. Schouten H.J., Geersing G.J., Koek H.L. et al. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *Br. Med. J.* 2013; 346: f2492.
123. Righini M., Van Es J., den Exter P.L. et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA.* 2014; 311 (11): 1117–1124.
124. Di Nisio M., Söhne M., Kamphuisen P.W., Büller H.R. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2005; 3 (6): 1239–1242.
125. Righini M., Le Gal G., De Lucia S. et al. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (4): 715–719.
126. Miron M.J., Perrier A., Bounameaux H. et al. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (6): 1365–1370.
127. Chablot P., Reber G., Boehlen F. et al. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br. J. Haematol.* 2001; 115 (1): 150–152.
128. Francalanci I., Comeglio P., Liotta A.A. et al. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb. Res.* 1995; 78 (5): 399–405.
129. Leclercq M.G., Lutsan J.G., van Marwijk Kooy M. et al. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb. Haemost.* 2003; 89 (1): 97–103.
130. Ten Wolde M., Hagen P.J., Macgillavry M.R. et al. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *Thromb. Haemost.* 2004; 2 (7): 1110–1117.
131. Ghaye B., Szapiro D., Mastora I. et al. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology.* 2001; 219 (3): 629–636.
132. Patel S., Kazerooni E.A., Cascade P.N. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology.* 2003; 227 (2): 455–460.
133. Remy-Jardin M., Remy J., Watinne L., Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology.* 1992; 185 (2): 381–387.
134. Stein P.D., Fowler S.E., Goodman L.R. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (22): 2317–2327.
135. Anderson D.R., Kahn S.R., Rodger M.A. et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007; 298 (23): 2743–2753.
136. Carrier M., Righini M., Wells P.S. et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (8): 1716–1722.
137. Stein P.D., Goodman L.R., Hull R.D. et al. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin. Appl. Thromb Hemost.* 2012; 18 (1): 20–26.
138. Goodman L.R., Stein P.D., Matta F. et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 189 (5): 1071–1076.
139. Brenner D.J., Hall E.J. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (22): 2277–2284.
140. Farrell C., Jones M., Girvin F. et al. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin. Radiol.* 2010; 65 (1): 1–5.
141. Jia C.F., Li Y.X., Yang Z.Q. et al. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 2012; 36 (2): 187–190.
142. Palla A., Rossi G., Falaschi F. et al. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest.* 2012; 30 (2): 131–134.
143. Sahut D'Izarn M., Caumont Prim A., Planquette B. et al. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (10): 2032–2038.
144. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed.: American College of Chest. Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2, Suppl.): e419S–e494S.

145. Alderson P.O. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur. J. Nucl. Med.* 1987; 13 (Suppl.): S6–10.
146. Miller R.F., O'Doherty M.J. Pulmonary nuclear medicine. *Eur. J. Nucl. Med.* 1992; 19 (5): 355–368.
147. Roach P.J., Schembri G.P., Bailey D.L. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J. Nucl. Med.* 2013; 54 (9): 1588–1596.
148. Schembri G.P., Miller A.E., Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin. Nucl. Med.* 2010; 40 (6): 442–454.
149. Reid J.H., Coche E.E., Inoue T. et al. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36 (3): 505–521.
150. Gottschalk A., Sostman H.D., Coleman R.E. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J. Nucl. Med.* 1993; 34 (7): 1119–1126.
151. Sostman H.D., Coleman R.E., DeLong D.M. et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology.* 1994; 193 (1): 103–107.
152. Bajc M., Olsson B., Palmer J., Jonson B. Ventilation / Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J. Intern. Med.* 2008; 264 (4): 379–387.
153. Glaser J.E., Chamarthy M., Haramati L.B. et al. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J. Nucl. Med.* 2011; 52 (10): 1508–1512.
154. Sostman H.D., Stein P.D., Gottschalk A. et al. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology.* 2008; 246 (3): 941–946.
155. Stein P.D., Terrin M.L., Gottschalk A. et al. Value of ventilation / perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69 (14): 1239–1241.
156. Miniati M., Monti S., Bauleo C. et al. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003; 30 (11): 1450–1456.
157. Roy P.M., Colombet I., Durieux P. et al. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *Br. Med. J.* 2005; 331 (7511): 259.
158. Collart J.P., Roelants V., Vanpee D. et al. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl. Med. Commun.* 2002; 23 (11): 1107–1113.
159. Corbus H.F., Seitz J.P., Larson R.K. et al. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism: an outcome study. *Nucl. Med. Commun.* 1997; 18 (10): 897–906.
160. Reinartz P., Wildberger J.E., Schaefer W. et al. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J. Nucl. Med.* 2004; 45 (9): 1501–1508.
161. Gutte H., Mortensen J., Jensen C.V. et al. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (12): 1987–1992.
162. Reinartz P., Kaiser H.J., Wildberger J.E. et al. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J. Nucl. Med.* 2006; 47 (6): 968–973.
163. van Beek E.J., Reekers J.A., Batchelor D.A. et al. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 1996; 6 (4): 415–419.
164. Diffin D.C., Leyendecker J.R., Johnson S.P. et al. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *Am. J. Roentgenol.* 1998; 171 (4): 1085–1089.
165. Stein P.D., Henry J.W., Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology.* 1999; 210 (3): 689–691.
166. 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. Heart J.* 1971; 33 (4): 616.
167. Stein P.D., Athanasoulis C., Alavi A. et al. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation.* 1992; 85 (2): 462–468.
168. Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004; 110 (6): 744–749.
169. Engelberger R.P., Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation.* 2011; 124 (19): 2139–2144.
170. Revel M.P., Sanchez O., Couchon S. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the IRM-EP study. *Thromb. Haemost.* 2012; 10 (5): 743–750.
171. Stein P.D., Chenevert T.L., Fowler S.E. et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann. Intern. Med.* 2010; 152 (7): 434–3.
172. Grifoni S., Olivetto I., Cecchini P. et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation.* 2000; 101 (24): 2817–2822.
173. Torbicki A., Kurzyrna M., Czurzynski M. et al. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur. Respir. J.* 1999; 13 (3): 616–621.
174. Bova C., Greco F., Misuraca G. et al. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am. J. Emerg. Med.* 2003; 21 (3): 180–183.
175. Kurzyrna M., Torbicki A., Pruszczyk P. et al. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol.* 2002; 90 (5): 507–511.
176. Casazza F., Bongarzone A., Capozzi A., Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur. J. Echocardiogr.* 2005; 6 (1): 11–14.
177. Pruszczyk P., Goliszek S., Lichodziejewska B. et al. Prognostic value of echocardiography in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2014; 7 (6): 553–560.
178. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713.
179. Platz E., Hassanein A.H., Shah A. et al. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography.* 2012; 29 (4): 464–470.

180. Sugiura E., Dohi K., Onishi K. et al. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22 (12): 1353–1359.
181. Hsiao S.H., Chang S.M., Lee C.Y. et al. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98 (5): 685–690.
182. Kucher N., Luder C.M., Dörrhöfer T. et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2003; 24 (4): 366–376.
183. Mansencal N., Attias D., Caille V. et al. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur. Radiol.* 2011; 21 (2): 240–245.
184. Torbicki A., Galiè N., Covezzoli A. et al. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (12): 2245–2251.
185. 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.
186. Mollazadeh R., Ostovan M.A., Abdi Ardekani A.R. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin. Cardiol.* 2009; 32 (6): E27–E31.
187. Rose P.S., Punjabi N.M., Pearse D.B. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest.* 2002; 121 (3): 806–814.
188. Krivec B., Voga G., Zuran I. et al. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest.* 1997; 112 (5): 1310–1316.
189. Pruszczyk P., Torbicki A., Kuch-Wociał A. et al. Diagnostic value of transesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart.* 2001; 85 (6): 628–634.
190. Pruszczyk P., Torbicki A., Pacho R. et al. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest.* 1997; 112 (3): 722–728.
191. Hull R.D., Hirsh J., Carter C.J. et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98 (6): 891–899.
192. 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.
193. Perrier A., Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128 (3): 243–245.
194. Le Gal G., Righini M., Sanchez O. et al. Apositive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb. Haemost.* 2006; 95 (6): 963–966.
195. Elias A., Colombier D., Victor G. et al. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2004; 91 (1): 187–195.
196. Righini M., Le G.G., Aujesky D. et al. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (3): 406–412.
197. Kline J.A., Webb W.B., Jones A.E., Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann. Emerg. Med.* 2004; 44 (5): 490–502.
198. Roy P.M., Meyer G., Vielle B. et al. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144 (3): 157–164.
199. Ferrari E., Benhamou M., Berthier F., Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest.* 2005; 127 (3): 1051–1053.
200. Pierre-Justin G., Pierard L.A. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int. J. Cardiol.* 2005; 99 (3): 381–388.
201. Vieillard-Baron A., Qanadli S.D., Antakly Y. et al. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med.* 1998; 24 (5): 429–433.
202. Righini M., Aujesky D., Roy P.M. et al. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (22): 2483–2487.
203. Perrier A., Miron M.J., Desmarais S. et al. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch. Intern. Med.* 2000; 160 (4): 512–516.
204. Stein P.D., Sostman H.D., Dalen J.E. et al. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2011; 17 (2): 140–149.
205. den Exter P.L., Van Es J., Klok F.A. et al. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood.* 2013; 122 (7): 1144–1149.
206. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *Br. Med. J.* 2013; 347: f3368.
207. Tsai J., Grosse S.D., Grant A.M. et al. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (12): 960–961.
208. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171 (9): 831–837.
209. Ayaram D., Bellolio M.F., Murad M.H. et al. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad. Emerg. Med.* 2013; 20 (9): 861–871.
210. Jiménez D., Aujesky D., Díaz G. et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (9): 983–991.
211. Chan C.M., Woods C., Shorr A.F. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (7): 1509–1514.
212. Donzé J., Le Gal G., Fine M.J. et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (5): 943–948.
213. Vanni S., Nazerian P., Pepe G. et al. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs right ventricular dysfunction-guided approach. *Thromb. Haemost.* 2011; 9 (10): 1916–1923.
214. 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 (8): 1041–1046.
215. Jiménez D., Yusen R.D., Otero R. et al. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest.* 2007; 132 (1): 24–30.

216. Wicki J., Perrier A., Perneger T.V. et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb. Haemost.* 2000; 84 (4): 548–552.
217. Aujesky D., Roy P.M., Verschuren F. et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2011; 378 (9785): 41–48.
218. Jiménez D., Aujesky D., Moores L. et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2010; 170 (15): 1383–1389.
219. Righini M., Roy P.M., Meyer G. et al. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2011; 9 (10): 2115–2117.
220. Sam A., Sánchez D., Gómez V. et al. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (4): 762–766.
221. Lankeit M., Gomez V., Wagner C. et al. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest.* 2012; 141 (4): 916–922.
222. Spirk D., Aujesky D., Husmann M. et al. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb. Haemost.* 2011; 106 (5): 978–984.
223. Kreit J.W. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest.* 2004; 125 (4): 1539–1545.
224. Kucher N., Rossi E., De Rosa M., Goldhaber S.Z. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (15): 1777–1781.
225. ten Wolde M., Söhne M., Quak E. et al. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164 (15): 1685–1689.
226. Coutance G., Cauderlier E., Ehtisham J. et al. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit. Care.* 2011; 15 (2): R103.
227. Sanchez O., Trinquart L., Colombet I. et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur. Heart J.* 2008; 29 (12): 1569–1577.
228. Becattini C., Agnelli G., Vedovati M.C. et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur. Heart J.* 2011; 32 (13): 1657–1663.
229. Trujillo-Santos J., den Exter P.L., Gómez V. et al. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost.* 2013; 11 (10): 1823–1832.
230. Becattini C., Agnelli G., Germini F., Vedovati M.C. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1678–1690.
231. Henzler T., Roeger S., Meyer M. et al. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (4): 919–926.
232. Klok F.A., Mos I.C., Huisman M.V. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 178 (4): 425–430.
233. Kucher N., Goldhaber S.Z. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2003; 108 (18): 2191–2194.
234. Lankeit M., Jimenez D., Kostrubiec M. et al. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (6): 1669–1677.
235. Vuilleumier N., Le Gal G., Verschuren F. et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (3): 391–398.
236. Kostrubiec M., Pruszczyk P., Bochowicz A. et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2005; 26 (20): 2166–2172.
237. Agterof M.J., Schutgens R.E., Snijder R.J. et al. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (6): 1235–1241.
238. Coma-Canella I., Gamallo C., Martinez Onsurbe P., Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 1988; 9 (5): 534–540.
239. Becattini C., Vedovati M.C., Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation.* 2007; 116 (4): 427–433.
240. Jiménez D., Uresandi F., Otero R. et al. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2009; 136 (4): 974–982.
241. Lankeit M., Friesen D., Aschoff J. et al. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2010; 31 (15): 1836–1844.
242. Boscheri A., Wunderlich C., Langer M. et al. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am. Heart J.* 2010; 160 (2): 294–300.
243. Puls M., Dellas C., Lankeit M. et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (2): 224–229.
244. Dellas C., Puls M., Lankeit M. et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (19): 2150–2157.
245. Lankeit M., Friesen D., Schafer K. et al. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin. Res. Cardiol.* 2013; 102 (1): 73–80.
246. Dellas C., Tschepe M., Seeber V. et al. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2014; 111 (5).
247. Kostrubiec M., Labyk A., Pedowska-Włoszek J. et al. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (4): 651–658.
248. Kostrubiec M., Labyk A., Pedowska-Włoszek J. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart.* 2012; 98 (16): 1221–1228.
249. Becattini C., Lignani A., Masotti L. et al. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *Thromb. Thrombolysis.* 2012; 33 (1): 48–57.
250. Lobo J.L., Zorrilla V., Aizpuru F. et al. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings

- from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (11): 1795–1801.
251. Aujesky D., Roy P.M., Guy M. et al. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2006; 96 (4): 478–482.
 252. Konstantinides S., Geibel A., Heusel G. et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347 (15): 1143–1150.
 253. Meyer G., Vicaut E., Danays T. et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (15): 1402–1411.
 254. Jiménez D., Aujesky D., Moores L.G. et al. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax.* 2011; 66 (1): 75–81.
 255. Agterof M.J., Schutgens R.E., Moumli N. et al. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am. J. Hematol.* 2011; 86 (8): 646–649.
 256. Becattini C., Casazza F., Forcione C. et al. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest.* 2013; 144 (5): 1539–1545.
 257. Sanchez O., Trinquart L., Caille V. et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (2): 168–173.
 258. Jiménez D., Kopecka D., Tapson V. et al. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (6): 718–726.
 259. Bova C., Sanchez O., Prandoni P. et al. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2014.
 260. Binder L., Pieske B., Olschewski M. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation.* 2005; 112 (11): 1573–1579.
 261. 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.
 262. Sanchez O., Trinquart L., Planquette B. et al. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 681–688.
 263. Ghignone M., Girling L., Prewitt R.M. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology.* 1984; 60 (2): 132–135.
 264. Mercat A., Diehl J.L., Meyer G. et al. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit. Care Med.* 1999; 27 (3): 540–544.
 265. Manier G., Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 (1): 130–136.
 266. Capellier G., Jacques T., Balvay P. et al. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (10): 1089–1092.
 267. Szold O., Khoury W., Biderman P. et al. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung.* 2006; 184 (1): 1–5.
 268. Kerbaul F., Gariboldi V., Giorgi R. et al. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (8): 1948–1954.
 269. Kjaergaard B., Rasmussen B.S., de Neergaard S. et al. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb. Res.* 2012; 129 (4): e147–e151.
 270. Delnoij T.S., Accord R.E., Weerwind P.W., Donker D.W. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolism. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card. Care.* 2012; 14 (4): 138–140.
 271. Leick J., Liebetrau C., Szardien S. et al. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin. Res. Cardiol.* 2012; 101 (12): 1017–1020.
 272. Taniguchi S., Fukuda W., Fukuda I. et al. Outcome of pulmonary embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2012; 14 (1): 64–67.
 273. Cossette B., Pelletier M.E., Carrier N. et al. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann. Pharmacother.* 2010; 44 (6): 994–1002.
 274. van Dongen C.J., van den Belt A.G., Prins M.H., Lensing A.W. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD001100.
 275. Stein P.D., Hull R.D., Matta F. et al. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am. J. Med.* 2009; 122 (10): 919–930.
 276. Prandoni P., Siragusa S., Girolami B., Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood.* 2005; 106 (9): 3049–3054.
 277. Raschke R.A., Gollihare B., Peirce J.C. The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156 (15): 1645–1649.
 278. Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. et al. Low-molecular-weight heparin vs. a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (2): 146–153.
 279. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood.* 2011; 118 (20): 5394–5400.
 280. Samama M.M., Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin. Lab. Med.* 1995; 15 (1): 119–123.
 281. Büller H.R., Davidson B.L., Decousus H. et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (18): 1695–1702.
 282. Warkentin T.E., Maurer B.T., Aster R.H. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (25): 2653–2655.
 283. Garcia D.A., Baglin T.P., Weitz J.I., Samama M.M. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2, Suppl.): e24S–e43S.
 284. De Caterina R., Husted S., Wallentin L. et al. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (6): 1087–1107.

285. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet*. 1992; 340 (8824): 873–876.
286. Carlquist J.F., Anderson J.L. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation*. 2011; 124 (23): 2554–2559.
287. Epstein R.S., Moyer T.P., Aubert R.E. et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MMWES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J. Am. Coll. Cardiol*. 2010; 55 (25): 2804–2812.
288. Jonas D.E., McLeod H.L. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends. Pharmacol. Sci*. 2009; 30 (7): 375–386.
289. Anderson J.L., Horne B.D., Stevens S.M. et al. A randomized and clinical effectiveness trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation*. 2012; 125 (16): 1997–2005.
290. Verhoef T.I., Ragia G., de Boer A. et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (24): 2304–2312.
291. Kimmel S.E., French B., Kasner S.E. et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (24): 2283–2293.
292. Pirmohamed M., Burnside G., Eriksson N. et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (24): 2294–2303.
293. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2009; 361 (24): 2342–2352.
294. Schulman S., Kakkar A.K., Goldhaber S.Z. et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014; 129 (7): 764–772.
295. Bauersachs R., Berkowitz S.D., Brenner B. et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (26): 2499–2510.
296. 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): 1287–1297.
297. Agnelli G., Büller H.R., Cohen A. et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (9): 799–808.
298. Büller H.R., Decousus H., Grosso M.A. et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369 (15): 1406–1415.
299. 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. *Thromb. Haemost.* 2014; 12 (3): 320–328.
300. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. EhrA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur. Heart J*. 2013; 34 (27): 2094–2106.
301. Dalla-Volta S., Palla A., Santolicandro A. et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992; 20 (3): 520–526.
302. Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L. et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet*. 1993; 341 (8844): 507–511.
303. 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.
304. Konstantinides S., Tiede N., Geibel A. et al. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol*. 1998; 82 (8): 966–970.
305. Goldhaber S.Z., Kessler C.M., Heit J. et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet*. 1988; 2 (8606): 293–298.
306. Meneveau N., Schiele F., Vuilleminot A. et al. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur. Heart J*. 1997; 18 (7): 1141–1148.
307. Meneveau N., Schiele F., Metz D. et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1998; 31 (5): 1057–1063.
308. Meyer G., Sors H., Charbonnier B. et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1992; 19 (2): 239–245.
309. Tebbe U., Graf A., Kamke W. et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am. Heart J*. 1999; 138 (1, Pt 1): 39–44.
310. Tebbe U., Bramlage P., Graf A. et al. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (3): 557–562.
311. Kline J.A., Nordenholz K.E., Courtney D.M. et al. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Thromb. Haemost.* 2014; 12 (4): 459–468.
312. van De Werf F., Ardissino D., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J*. 2003; 24 (1): 28–66.
313. Meneveau N., Séronde M.F., Blonde M.C. et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest*. 2006; 129 (4): 1043–1050.
314. Daniels L.B., Parker J.A., Patel S.R. et al. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am. J. Cardiol*. 1997; 80 (2): 184–188.
315. Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am. J. Med*. 2012; 125 (5): 465–470.
316. Kanter D.S., Mikkola K.M., Patel S.R. et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest*. 1997; 111 (5): 1241–1245.
317. Levine M.N., Goldhaber S.Z., Gore J.M. et al. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest*. 1995; 108 (4, Suppl.): 291S–301S.
318. Mikkola K.M., Patel S.R., Parker J.A. et al. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am. Heart J*. 1997; 134 (1): 69–72.
319. Sharifi M., Bay C., Skrocki L. et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the MOPETT Trial). *Am. J. Cardiol*. 2013; 111 (2): 273–277.

320. Wang C., Zhai Z., Yang Y. et al. 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; 137 (2): 254–262.
321. Chartier L., Büra J., Delomez M. et al. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation*. 1999; 99 (21): 2779–2783.
322. Kinney E.L., Wright R.J. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am. Heart J*. 1989; 118 (3): 569–573.
323. Myers P.O., Bounameaux H., Panos A. et al. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest*. 2010; 137 (1): 164–170.
324. Mathew T.C., Ramsaran E.K., Aragam J.R. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am. Heart J*. 1995; 129 (4): 826–827.
325. Kilic A., Shah A.S., Conte J.V., Yuh D.D. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2013; 145 (2): 373–377.
326. Malekan R., Saunders P.C., Yu C.J. et al. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for highrisk massive pulmonary embolism. *Ann. Thorac. Surg*. 2012; 94 (1): 104–108.
327. Takahashi H., Okada K., Matsumori M. et al. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann. Thorac. Surg*. 2012; 94 (3): 785–791.
328. Leacche M., Unic D., Goldhaber S.Z. et al. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2005; 129 (5): 1018–1023.
329. Aymard T., Kadner A., Widmer A. et al. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2013; 43 (1): 90–94.
330. Fukuda I., Taniguchi S., Fukui K. et al. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann. Thorac. Surg*. 2011; 91 (3): 728–732.
331. Aklog L., Williams C.S., Byrne J.G., Goldhaber S.Z. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation*. 2002; 105 (12): 1416–1419.
332. Greelish J.P., Leacche M., Solenkova N.S. et al. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *Thorac. Cardiovasc. Surg*. 2011; 142 (6): 1423–1429.
333. Vohra H.A., Whistance R.N., Mattam K. et al. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann. Thorac. Surg*. 2010; 90 (6): 1747–1752.
334. Kuo W.T., Gould M.K., Louie J.D. et al. Catheterdirected therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *Vasc. Interv. Radiol*. 2009; 20 (11): 1431–1440.
335. Engelberger R.P., Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur. Heart J*. 2014; 35 (12): 758–764.
336. Kucher N., Boekstegers P., Müller O.J. et al. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation*. 2014; 129 (4): 479–486.
337. Stein P.D., Matta F., Keyes D.C., Willyerd G.L. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am. J. Med*. 2012; 125 (5): 478–484.
338. Muriel A., Jiménez D., Aujesky D. et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63 (16): 1675–1683.
339. Hann C.L., Streiff M.B. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood. Rev*. 2005; 19 (4): 179–202.
340. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364 (9): 861–869.
341. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation*. 2005; 112 (3): 416–422.
342. Failla P.J., Reed K.D., Summer W.R., Karam G.H. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am. J. Med. Sci*. 2005; 330 (2): 82–87.
343. Zhu X., Tam M.D., Bartholomew J. et al. Retrievability and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *Vasc. Interv. Radiol*. 2011; 22 (6): 806–812.
344. Karmy-Jones R., Jurkovich G.J., Velmahos G.C. et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *Trauma*. 2007; 62 (1): 17–24.
345. Pacouret G., Alison D., Pottier J.M. et al. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch. Intern. Med*. 1997; 157 (3): 305–308.
346. Squizzato A., Donadini M.P., Galli L. et al. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thromb. Haemost*. 2012; 10 (7): 1276–1290.
347. Zondag W., Mos I.C., Creemers-Schild D. et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *Thromb. Haemost*. 2011; 9 (8): 1500–1507.
348. Lankeit M., Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur. Respir. J*. 2012; 40 (3): 742–749.
349. Otero R., Uresandi F., Jiménez D. et al. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb. Res*. 2010; 126 (1): e1–e5.
350. Uresandi F., Otero R., Cayuela A. et al. A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism. *Arch. Bronconeumol*. 2007; 43 (11): 617–622.
351. Zondag W., Kooiman J., Klok F.A. et al. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur. Respir. J*. 2013; 42 (1): 134–144.
352. Brandjes D.P., Heijboer H., Büller H.R. et al. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N. Engl. J. Med*. 1992; 327 (21): 1485–1489.
353. Büller H.R., Davidson B.L., Decousus H. et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med*. 2004; 140 (11): 867–873.
354. Hull R.D., Raskob G.E., Rosenbloom D. et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N. Engl. J. Med*. 1990; 322 (18): 1260–1264.
355. Decousus H., Leizorovicz A., Parent F. et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group [see comments]. *N. Engl. J. Med*. 1998; 338 (7): 409–415.
356. Lee A.Y., Rickles F.R., Julian J.A. et al. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin

- derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *Clin. Oncol.* 2005; 23 (10): 2123–2129.
357. Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. et al. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *Clin. Oncol.* 2004; 22 (10): 1944–1948.
 358. Agnelli G., Prandoni P., Becattini C. et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139 (1): 19–25.
 359. Murin S., Romano P.S., White R.H. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb. Haemost.* 2002; 88 (3): 407–414.
 360. Schulman S., Granqvist S., Holmström M. et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336 (6): 393–398.
 361. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien. Med. Wochenschr.* 1999; 149 (2–4): 66–69.
 362. Douketis J.D., Gu C.S., Schulman S. et al. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147 (11): 766–774.
 363. Schulman S., Rhedin A.S., Lindmarker P. et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332 (25): 1661–1665.
 364. Joung S., Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N. Z. Med. J.* 2002; 115 (1155): 257–260.
 365. Hutten B.A., Prins M.H., Gent M. et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *Clin. Oncol.* 2000; 18 (17): 3078–3083.
 366. Grifoni S., Vanni S., Magazzini S. et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166 (19): 2151–2156.
 367. Palareti G., Cosmi B., Legnani C. et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (17): 1780–1789.
 368. Becattini C., Agnelli G., Schenone A. et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366 (21): 1959–1967.
 369. Brighton T.A., Eikelboom J.W., Mann K. et al. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367 (21): 1979–1987.
 370. Schulman S., Kearon C., Kakkar A.K. et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (8): 709–718.
 371. Agnelli G., Büller H.R., Cohen A. et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368 (8): 699–708.
 372. Levine M.N., Hirsh J., Gent M. et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 1995; 74 (2): 606–611.
 373. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet.* 1992; 340 (8824): 873–876.
 374. Campbell I.A., Bentley D.P., Prescott R.J. et al. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *Br. Med. J.* 2007; 334 (7595): 674.
 375. Kearon C., Gent M., Hirsh J. et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism (published erratum appears in *N. Engl. J. Med.* 1999; 341 (4): 298). *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (12): 901–907.
 376. Akl E.A., Labedi N., Barba M. et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (6): CD006650.
 377. Akl E.A., Vasireddi S.R., Gunukula S. et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (4): CD006649.
 378. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 985–990.
 379. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (6): 1219–1263.
 380. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D34–D41.
 381. Lang I.M., Pesavento R., Bonderman D., Yuan J.X. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (2): 462–468.
 382. Lang I.M., Simonneau G., Pepke-Zaba J.W. et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb. Haemost.* 2013; 110 (1): 83–91.
 383. Wong C.L., Szydio R., Gibbs S., Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood. Coagul. Fibrinolysis.* 2010; 21 (3): 201–206.
 384. Bonderman D., Jakowitsch J., Redwan B. et al. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28 (4): 678–684.
 385. Quarck R., Nawrot T., Meyns B., Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53 (14): 1211–1218.
 386. Firth A.L., Yao W., Ogawa A. et al. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2010; 298 (5): C1217–C1225.
 387. Yao W., Firth A.L., Sacks R.S. et al. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34⁺CD133⁺Flk-1⁺) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2009; 296 (6): L870–L878.
 388. Morris T.A., Marsh J.J., Chiles P.G. et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood.* 2009; 114 (9): 1929–1936.
 389. Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007; 115 (16): 2153–2158.
 390. Delcroix M., Vonk Noordegraaf A., Fadel E. et al. Vascular and right ventricular remodelling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 224–232.
 391. Madani M.M., Auger W.R., Pretorius V. et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's

- experience of more than 2,700 patients. *Ann. Thorac. Surg.* 2012; 94 (1): 97–103.
392. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981.
 393. Berger R.M., Beghetti M., Humpl T. et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet.* 2012; 379 (9815): 537–546.
 394. Beghetti M., Berger R.M., Schulze-Neick I. et al. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 689–700.
 395. Tunariu N., Gibbs S.J., Win Z. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (5): 680–684.
 396. Seferian A., Helal B., Jaïs X. et al. Ventilation / perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (1): 75–83.
 397. Lang I.M., Plank C., Sadushi-Kolici R. et al. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3 (12): 1287–1295.
 398. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 702–710.
 399. Cummings K.W., Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. *Radiol. Clin. North Am.* 2010; 48 (1): 51–65.
 400. Sherrick A.D., Swensen S.J., Hartman T.E. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *Am. J. Roentgenol.* 1997; 169 (1): 79–82.
 401. Ley S., Ley-Zaporozhan J., Pitton M.B. et al. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur. Radiol.* 2012; 22 (3): 607–616.
 402. Shure D., Gregoratos G., Moser K.M. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103 (6, Pt 1): 844–850.
 403. Jenkins D.P., Madani M., Mayer E. et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (3): 735–742.
 404. Vuylsteke A., Sharples L., Charman G. et al. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 378 (9800): 1379–1387.
 405. Mizoguchi H., Ogawa A., Munemasa M. et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 748–755.
 406. Andreassen A.K., Ragnarsson A., Gude E. et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart.* 2013; 99 (19): 1415–20.
 407. Inami T., Kataoka M., Shimura N. et al. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013; 6 (7): 725–736.
 408. Kataoka M., Inami T., Hayashida K. et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Interv.* 2012; 5 (6): 756–762.
 409. Pepke-Zaba J., Jansa P., Kim N.H. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Role of medical therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (4): 985–90.
 410. Jais X., D'Armini A.M., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEreable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (25): 2127–2134.
 411. Ghofrani H.A., D'Armini A.M., Grimminger F. et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 319–329.
 412. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D92–D99.
 413. Jamieson S.W., Kapelanski D.P., Sakakibara N. et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76 (5): 1457–1462.
 414. Rubin L.J., Hoeper M.M., Klepetko W. et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3 (7): 601–607.
 415. Sullivan E.A., Ford J.B., Chambers G., Slaytor E.K. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2004; 44 (5): 452–457.
 416. Regitz-Zagrosek V., Blomstrom L.C., Borghi C. et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2011; 32 (24): 3147–3197.
 417. O'Connor C., Moriarty J., Walsh J. et al. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2011; 24 (12): 1461–1464.
 418. Chan W.S., Chunilal S., Lee A. et al. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147 (3): 165–170.
 419. Chan W.S., Lee A., Spencer F.A. et al. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2010; 8 (5): 1004–1011.
 420. Ginsberg J.S., Hirsh J., Rainbow A.J., Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb. Haemost.* 1989; 61 (2): 189–196.
 421. Einstein A.J., Henzlova M.J., Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA.* 2007; 298 (3): 317–323.
 422. Revel M.P., Cohen S., Sanchez O. et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology.* 2011; 258 (2): 590–598.
 423. Shahir K., Goodman L.R., Tali A. et al. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *Am. J. Roentgenol.* 2010; 195 (3): W214–W220.
 424. Cahill A.G., Stout M.J., Macones G.A., Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet. Gynecol.* 2009; 114 (1): 124–129.
 425. Ridge C.A., McDermott S., Freyne B.J. et al. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *Am. J. Roentgenol.* 2009; 193 (5): 1223–1227.
 426. Scarsbrook A.F., Bradley K.M., Gleeson F.V. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with sus-

- pected pulmonary embolic disease. *Eur. Radiol.* 2007; 17 (10): 2554–2560.
427. Chan W.S., Ray J.G., Murray S. et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162 (10): 1170–1175.
 428. Balan K.K., Critchley M., Vedavathy K.K. et al. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br. J. Radiol.* 1997; 70 (832): 338–340.
 429. Bourjeily G., Khalil H., Raker C. et al. Outcomes of negative multi-detector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung.* 2012; 190 (1): 105–111.
 430. Bajc M., Neilly J.B., Miniati M. et al. EANM guidelines for ventilation / perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation / perfusion single photon emission tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2009; 36 (8): 1356–1370.
 431. Chunalil S.D., Bates S.M. Venousthromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb. Haemost.* 2009; 101 (3): 428–438.
 432. Romualdi E., Dentali F., Rancan E. et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *Thromb. Haemost.* 2013; 11 (2): 270–281.
 433. Greer I.A., Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood.* 2005; 106 (2): 401–407.
 434. Rodie V.A., Thomson A.J., Stewart F.M. et al. Low-molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2002; 109 (9): 1020–1024.
 435. Lepercq J., Conard J., Borel-Derlon A. et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 2001; 108 (11): 1134–1140.
 436. Bates S.M., Greer I.A., Middeldorp S. et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest. Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012; 141 (2, Suppl.): e691S–e736S.
 437. Segal J.B., Streiff M.B., Hofmann L.V. et al. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (3): 211–222.
 438. Leonhardt G., Gaul C., Nietsch H.H. et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. *Thromb. Thrombolysis.* 2006; 21 (3): 271–276.
 439. Cronin-Fenton D.P., Søndergaard F., Pedersen L.A. et al. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br. J. Cancer.* 2010; 103 (7): 947–953.
 440. Palumbo A., Cavo M., Bringhen S. et al. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (8): 986–993.
 441. Akl E.A., Vasireddi S.R., Gunukula S. et al. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; (4): CD006468.
 442. Sweetland S., Green J., Liu B. et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *Br. Med. J.* 2009; 339: b4583.
 443. Douma R.A., van Sluis G.L., Kamphuisen P.W. et al. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb. Haemost.* 2010; 104 (4): 831–836.
 444. Dentali F., Agno W., Becattini C. et al. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb. Res.* 2010; 125 (6): 518–522.
 445. Engelke C., Manstein P., Rummeny E.J., Marten K. Suspected and incidental pulmonary embolism on multidetector-row CT: analysis of technical and morphological factors influencing the diagnosis in a cross-sectional cancer centre patient cohort. *Clin. Radiol.* 2006; 61 (1): 71–80.
 446. Paddon A.J. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging.* 2005; 5 (1): 25–26.
 447. den Exter P.L., Hooijer J., Dekkers O.M., Huisman M.V. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (17): 2405–2409.
 448. 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.
 449. Sun J.M., Kim T.S., Lee J. et al. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer.* 2010; 69 (3): 330–336.
 450. Ruíz-Giménez N., Suárez C., González R. et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (1): 26–31.
 451. Nieto J.A., Camara T., González-Higueras E. et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (5): 789–796.
 452. Levitan N., Dowlati A., Remick S.C. et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore).* 1999; 78 (5): 285–291.
 453. Louzada M.L., Carrier M., Lazo-Langner A. et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation.* 2012; 126 (4): 448–454.
 454. Trujillo-Santos J., Nieto J.A., Tiberio G. et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2008; 100 (3): 435–439.
 455. Carrier M., Le Gal G., Cho R. et al. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *Thromb. Haemost.* 2009; 7 (5): 760–765.
 456. Barginear M.F., Gralla R.J., Bradley T.P. et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2012; 20 (11): 2865–2872.
 457. Trujillo-Santos J., Prandoni P., Rivron-Guillot K. et al. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *Thromb. Haemost.* 2008; 6 (2): 251–255.
 458. Sørensen H.T., Svaerke C., Farkas D.K. et al. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur. J. Cancer.* 2012; 48 (4): 586–593.
 459. Di Nisio M., Otten H.M., Piccioli A. et al. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *Thromb. Haemost.* 2005; 3 (11): 2391–2396.

460. van Doormaal F.F., Terpstra W., Van Der Griend R. et al. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *Thromb. Haemost.* 2011; 9 (1): 79–84.
461. Farge D., Debourdeau P., Beckers M. et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Thromb. Haemost.* 2013; 11 (1): 56–70.
462. Mandala M., Falanga A., Roila F. et al. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; 22 Suppl. 6: vi85–vi92.
463. Paddon A.J. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging.* 2005; 5 (1): 25–26.
464. Montagnana M., Cervellin G., Franchini M., Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *Thromb. Thrombolysis.* 2011; 31 (4): 436–444.
465. Bach A.G., Restrepo C.S., Abbas J. et al. Imaging of non-thrombotic pulmonary embolism: biological materials, non-biological materials, and foreign bodies. *Eur. J. Radiol.* 2013; 82 (3): e120–e141.
466. Sakuma M., Sugimura K., Nakamura M. et al. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ. J.* 2007; 71 (5): 772–775.
467. Wolf F., Scherthaner R.E., Dirisamer A. et al. Endovascular management of lost or misplaced intravascular objects: experiences of 12 years. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2008; 31 (3): 563–568.
468. Parisi D.M., Koval K., Egol K. Fat embolism syndrome. *Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ).* 2002; 31 (9): 507–512.
469. Jorens P.G., Van M.E., Snoeckx A., Parizel P.M. Non-thrombotic pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (2): 452–474.
470. Lin C.C., Liu P.H., Kao S.J., Chen H.I. Effects of phorbol myristate acetate and sivelestat on the lung injury caused by fat embolism in isolated lungs. *J. Biomed. Sci.* 2012; 19: 3.
471. Orebaugh S.L. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit. Care Med.* 1992; 20 (8): 1169–1177.
472. Muth C.M., Shank E.S. Gas embolism. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342 (7): 476–482.
473. Knight M., Berg C., Brocklehurst P. et al. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2012; 12: 7.
474. Roberts K.E., Hamele-Bena D., Saqi A. et al. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am. J. Med.* 2003; 115 (3): 228–232.

Поступила 09.11.15

УДК 616.131-005.6/7(072)

Received November 19, 2015

UDC 616.131-005.6/7(072)

Список сокращений

HR — *hazard ratio*
 RR — *relative risk*
 V/Q-сцинтиграфия — вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия
 АВК — антагонист витамина К
 АКТ — антикоагулянтная терапия
 ВТЭ — венозная тромбоэмболия
 ДИ — доверительный интервал
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ЛА — легочная артерия
 ЛГ — легочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек
 ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
 МДКТ — мультidetекторная компьютерная томография
 МНО — международное нормализованное отношение
 НМГ — низкомолекулярный гепарин
 НФГ — нефракционированный гепарин
 ПЖ — правый желудочек
 ПСГ — перфузионная сцинтиграфия
 ТГВ — тромбоз глубоких вен
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 ЭхоКГ — эхокардиография