

**Министерство здравоохранения и социального развития Самарской
области**

**Государственное образовательное учреждение высшего
профессионального образования
Самарский государственный медицинский университет**

Самарский областной клинический кардиологический диспансер

**Профилактика и лечение
тромбоэмболии легочной артерии
для врачей первичного звена**

Информационно-инструктивные материалы

Автор

Информационно-инструктивный материал подготовили:

д.м.н. Павлова Т.В., к.м.н. Савельева Г.Г.,

д.м.н. Дупляков Д.В., Куракина Е.А.

Редакторы:

Главный врач СОККД, главный кардиолог Министерства здравоохранения и социального развития Самарской области, д.м.н., профессор **С.М. Хохлунов.**

Зав. кафедрой кардиологии и кардиохирургии ИПО д.м.н., профессор **В.П.Поляков.**

Рецензенты:

Руководитель управления организации медицинской помощи взрослому населению, к.м.н. **С.И.Кузнецов.**

Заведующий кафедрой терапии ИПО, д.м.н., профессор П.А. **Лебедев.**

Тираж 2000 экз.

Самарский областной Центр медицинской профилактики ©

г. Самара, ул.Фрунзе 87/89

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ.....	4
ЭТИОЛОГИЯ.....	4
Основные факторы риска развития ТЭЛА.....	4
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	5
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ТЭЛА.....	6
ЛАБОРАТОРНО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТЭЛА.....	8
Другие методы обследования.....	10
ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА.....	10
Гепаринотерапия.....	10
Антикоагулянты непрямого действия.....	11
Тромболитические препараты.....	12
ПРОФИЛАКТИКА.....	13
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	15

ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ТЭЛА) - внезапная закупорка просвета основного ствола или ветвей легочной артерии (ЛА) эмболом (тромбоэмболом), приводящая к резкому снижению кровотока в легких.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ТЭЛА является третьей по частоте причиной смерти населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) после инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта. Ежегодно от ТЭЛА погибает 0,1% населения земного шара, причем летальность среди пациентов, не получавших антитромботическую терапию, достигает 30-40%. Массивные ТЭЛА заканчиваются летально в 70% случаев, смерть, как правило, наступает в течение первых двух часов. При жизни диагноз ТЭЛА устанавливается менее чем в 70% наблюдений, а гипердиагностика имеет место в 65% случаев.

В США ежегодно регистрируется около 260 тыс. пациентов с венозными тромбозами. Однако реальная распространенность венозных тромбозов значительно больше - около 600 тыс. случаев в год по данным аутопсий.

При общей хирургической патологии частота тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) составляет 32%, при переломах головки бедренной кости-45%, множественных травмах-50%, при гинекологических операциях по поводу злокачественных образований-14% случаев.

Среди пациентов терапевтического профиля наиболее часто венозные тромбозы встречаются при инсультах - в 56%, инфаркте миокарда - в 22%, острых терапевтических заболеваниях - в 16%, онкологии - более чем в 15%, у пожилых людей старше 60 лет - в 9%.

ЭТИОЛОГИЯ

Венозный тромбоз любой локализации может осложниться ТЭЛА. Наиболее эмболоопасной локализацией венозного тромбоза является бассейн нижней полой вены, с которым связано 40% всех ТЭЛА. Наиболее часто первичный тромб формируется в проксимальных отделах глубоких вен нижних конечностей (подколенно-бедренном и илиокавальном сегментах). При этой локализации венозный тромбоз осложняется ТЭЛА в 50% наблюдений. Венозный тромбоз с локализацией в дистальных отделах ГВНК осложняется ТЭЛА только в 1-5%. Эмболоопасной является также локализация тромба в большой подкожной вене бедра.

Значительно реже к ТЭЛА приводят тромбы с локализацией в правом предсердии при условии его дилатации при мерцательной аритмии. В последнее время имеются указания на учащение случаев ТЭЛА из бассейна верхней полой вены, обусловленных постановкой венозных катетеров. Первичную локализацию тромба не удается установить в 10-15%.

Принципиальным является характер тромбоза. Наиболее эмболоопасны флотирующие тромбы вен нижних конечностей. Тромбы, полностью обтурирующие вены, являются источником тромбоэмболии значительно реже.

Основные факторы риска развития ТЭЛА:

- Δ ТГВНК, а также большой подкожной вены ноги и вен таза;
- Δ Вынужденная прикованность к постели по различным причинам: большие хирургические операции, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, легочные инфекции, параличи в результате инсультов и другие инвалидизирующие заболевания;
- Δ Хирургические операции на органах таза, живота и нижних конечностях. Тучность и возраст также увеличивают риск;
- Δ Заболевания нижних конечностей: загипсованные переломы, варикозное расширение

вен. Тромбоз дистальных отделов глубоких вен может вызвать даже тугое бинтование области колена;

Δ Злокачественные опухоли органов живота, таза и других локализаций в период метастазирования;

Δ Ожирение;

Δ Беременность, ранний послеродовой период и оперативное родоразрешение;

Δ ТГВНК и ТЭЛА в анамнезе;

Δ Тромбофилия (влияние пероральных контрацептивов, наследственные формы в виде резистентности к активированному протеину С, гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром);

Малые факторы риска:

Δ Длительные авиаперелеты;

Δ Пероральная контрацепция или заместительная гормональная терапия женскими половыми гормонами.

КЛАССИФИКАЦИЯ

При классификации ТЭЛА используются следующие критерии: уровень эмболической окклюзии, степень нарушения перфузии легких, быстрота течения процесса, характер гемодинамических расстройств. М. Ferstrate, модифицируя имеющиеся классификации, выделил четыре степени ТЭЛА:

I степень (легкая) - тромбоэмболия мелких ветвей;

II степень (средней тяжести) — поражение сегментарных ветвей;

III степень (тяжелая) - закупорка долевых ветвей легочной артерии;

IV степень (крайне тяжелая) - массивная, развивается при обтурации ствола легочной артерии или ее бифуркации (седловидный тромб).

По характеру гемодинамических расстройств, развивающихся при ТЭЛА, различают три степени тяжести. При этом должны учитываться: давление в правом желудочке, систолическое давление в аорте, конечно-диастолическое давление в легочных артериях (табл. 1).

Таблица 1

Характер гемодинамических расстройств, развивающихся при ТЭЛА

Степень расстройств	Давление, мм.рт.ст.					СИ, л/мин
	В аорте		В правом желудочке			
	систолическое		конечнодиастолическое	среднее	в легочном стволе	
Умеренные или без них	Выше 100	Ниже 40	Ниже 10	Ниже 19	Ниже 25	Равен и выше
Выраженные	Выше 100	40-59	10-14	19-24	25-34	Равен и выше
Резко выраженные	Ниже 100	Равно и выше 60	Равно и выше 25	Равно и выше 15	Равно и выше 35	Ниже 2,5

Европейским кардиологическим обществом предложено классифицировать ТЭЛА по тяжести течения заболевания на массивные и немассивные. ТЭЛА расценивается как массивная, если у пациента развиваются явления шока или гипотонии (относительное снижение давления на 40 мм.рт.ст в течение 15 мин и более, не связанное с развитием аритмии, гиповолемии или сепсиса). Среди пациентов с немассивной ТЭЛА выделяют группу с субмассивной ТЭЛА, к которой относятся больные с явлениями

правожелудочковой недостаточности, подтвержденной данными ЭхоКГ. К пациентам с немассивными ТЭЛА относят больных со стабильной гемодинамикой и не имеющих проявлений правожелудочковой недостаточности по данным ЭхоКГ. Эта классификация имеет принципиальное клиническое значение, так как подход к лечению больных может существенно меняться в зависимости от тяжести течения заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ТЭЛА

Проявления ТЭЛА многочисленны (в связи с чем ее называют «великой маскировщицей») и зависят от размера тромбоза, а также состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Симптомы ТЭЛА неспецифичны, поэтому для уточнения диагноза в большинстве случаев необходимы инструментальные исследования.

Исключив другие заболевания, о массивной ТЭЛА говорят при появлении у больного с соответствующими факторами риска резко выраженной одышки и тахикардии, артериальной гипотензии (систолическое АД менее 90 мм.рт.ст.), цианоза, повышения венозного давления (расширение шейных вен, увеличение печени).

Не существует ни одного клинического признака, который всегда встречался бы при ТЭЛА, однако наиболее часто отмечаются следующие симптомы:

1. Боль в грудной клетке;
2. Одышка (более 20/мин);
3. Тахикардия (более 100/мин);
4. Акцент D тона над легочной артерией;
5. Кашель;
6. Цианоз;
7. Обмороки;
8. Кровохарканье.

Болевой синдром наиболее часто встречается при ТЭЛА (в 58 - 88%) и может иметь несколько вариантов проявления. У большинства пациентов боль возникает внезапно. Загрудинная боль раздирающего характера развивается при эмболии основного ствола легочной артерии и возникает вследствие увеличения правых отделов сердца и расширения легочной артерии, а также, возможно, вследствие рефлекторного спазма или сдавления коронарных артерий. Нередко боль, локализуемая за грудиной, носит сжимающий характер и напоминает стенокардию. При инфаркте легкого боль в грудной клетке может возникать вследствие реактивного плеврита в зоне поражения (обычно на 2 - 3 сутки). Такая боль может усиливаться при кашле и дыхании. Плевральная боль вместе с одышкой или без нее является наиболее частым клиническим симптомом ТЭЛА. При рецидивирующей ТЭЛА боль наблюдается значительно реже, носит неопределенный характер и описывается больными как «дискомфорт за грудиной». Боль при ТЭЛА может локализоваться и в правом подреберье, что связано с острым набуханием печени при правожелудочковой недостаточности.

Вторым по частоте встречаемости признаком ТЭЛА является внезапно возникающая одышка, которая носит инспираторный характер (встречается у 70 - 85% пациентов). Резко возникающая одышка обычно является результатом тромбоза ствола и крупных ветвей легочной артерии и развивающейся при этом острой кислородной недостаточности. Она может еще больше усиливаться после закупорки мелких ветвей легочной артерии. Иногда одышка может развиваться постепенно, в течение нескольких недель.

Третьим наиболее постоянным признаком ТЭЛА является тахикардия (с повышением ЧСС более 100 уд/мин), которая чаще всего возникает внезапно и носит прогрессирующий характер. Тахикардия наблюдается у 30 - 58% больных с ТЭЛА.

В результате снижения минутного выброса крови из правого желудочка и нарушения функции правого предсердия происходит повышение центрального венозного давления. Однако для его измерения при развитии ХЭЛА не всегда хватает времени,

поэтому ориентироваться следует на набухание шейных вен и акцент II тона над легочной артерией.

В случае формирования синдрома острого легочного сердца обычно наблюдается набухание шейных вен, их патологическая пульсация. Справа во втором межреберье выслушивается акцент II тона и систолический шум над мечевидным отростком или в четвертом межреберье. Нередко отмечается ритм галопа. Возможно резкое увеличение печени. При ТЭЛА часто встречается и изменение цвета кожных покровов - характерна бледность кожи, которая приобретает пепельный оттенок. Выраженный цианоз имеет место лишь при массивной ТЭЛА. Он появляется внезапно и распространяется на верхнюю половину туловища и шею. При окклюзии мелких ветвей русла легочной артерии может быть заметен цианоз только крыльев носа и губ. У многих больных эмболическая блокада легочного кровотока приводит к развитию артериальной гипотензии - стойкой или транзиторной (последняя встречается более часто). Наличие артериальной гипотензии приводит к резкому снижению притока крови к левой половине сердца и к снижению сердечной фракции выброса. При резком снижении артериального давления может возникнуть нарушение образования мочи, вплоть до развития олиго/анурии. У лиц, страдающих артериальной гипертензией, при ТЭЛА артериальное давление может оставаться в пределах нормальных величин.

При массивной ТЭЛА развивается гипоксия головного мозга, вызывающая церебральные нарушения (нарушение сознания различной глубины, судороги, рвота, сонливость, беспокойство и страх смерти). Одним из ранних признаков ТЭЛА является кашель, интенсивность которого может нарастать в течение нескольких дней. Вначале кашель обычно сухой, скудная слизистая или кровянистая мокрота появляются позднее. Кровохарканью обычно придается большое значение в диагностике ТЭЛА, но этот признак не является ранним. Он возникает на 2 - 3 сутки ТЭЛА и встречается лишь у 30% больных вследствие развития инфаркта легкого. Кровохарканье редко бывает массивным, и часто наблюдается лишь примесь крови в виде сгустков.

Инфаркт легкого развивается преимущественно при тромбоэмболии долевых и сегментарных ветвей легочной артерии. Его развитие зависит от калибра пораженного сосуда, состояния коллатерального кровотока и состояния бронхолегочного аппарата. Формирование инфаркта легкого начинается на 2 - 3 сутки после эмболизации, а полное его формирование обычно происходит к концу 1-3 недели. Помимо кровохарканья, клиническим признаком инфаркта легкого являются боль в грудной клетке, одышка, тахикардия, крепитация и влажные хрипы над соответствующим участком легкого, лихорадка. В 50% случаев развивается экссудативный плеврит с небольшим количеством серозного или геморрагического экссудата. У больных с тяжелой сердечной недостаточностью плевральный выпад может иметь большой объем. Иногда инфаркт легкого осложняется образованием каверны. Процессу распада способствуют предшествующие поражение легких, бронхолегочная инфекция, большие размеры инфаркта. При этом обширная полость может образовываться в течение нескольких дней. Иногда инфаркт легкого может осложниться абсцессом легкого, эмпиемой плевры, спонтанным пневмотораксом. У больных с ТЭЛА обычно развивается общая слабость, которая является проявлением сердечно-сосудистой недостаточности, а также следствием интоксикации при развитии инфарктной пневмонии и плеврита. При окклюзии мелких ветвей легочной артерии основным клиническим признаком может быть общая слабость и незначительная одышка.

Иногда при ТЭЛА наблюдается аллергический синдром. Он обусловлен всасыванием продуктов некроза при инфаркте легкого и выработкой в организме антител к поврежденным тканям легких, выделением гистамина и серотонина. Впервые в отечественной литературе аллергический синдром при ТЭЛА был описан в 1965 году П.М. Золочевским. Развивается он на второй неделе от начала заболевания. Для него характерна уртикариоподобная сыпь на коже, иногда сопровождающаяся зудом и

эозинофилией.

Рецидивирующее течение ТЭЛА наблюдается у 9 - 35% больных с ТЭЛА. Чаще всего рецидив эмболии возникает на фоне сердечнососудистых заболеваний, протекающих с нарушениями ритма и сердечной недостаточностью, при злокачественных новообразованиях, после операций на брюшной полости. ТЭЛА рецидивирующего течения очень часто протекает под маской других заболеваний. Ее клиническая картина может проявляться повторяющимися эпизодами чувства сдавления в грудной клетке с эпизодами немотивированной одышки. Могут быть повторные «псевдоплевропневмонии», сухие или экссудативные плевриты, особенно с геморрагическим выпотом, приступами одышки и тахикардии. Встречается и нарастание сердечной недостаточности, образование дисковидных ателектазов, обнаруживаемых при рентгенологическом исследовании.

У пациентов пожилого возраста, страдающих хронической сердечной или легочной патологией, проявления ТЭЛА могут симулировать отягощение основного заболевания (декомпенсацию недостаточности кровообращения, приступы стенокардии или нарушение когнитивных функций вследствие ишемии головного мозга).

У пожилых пациентов с тяжелой сердечно-легочной патологией может быстро развиваться декомпенсация даже при тромбозе мелких ветвей легочной артерии. При этом признаки ТЭЛА часто принимают за обострение основного заболевания и правильный диагноз ставят поздно.

Нередко ТЭЛА протекает бессимптомно. Например, 42% пациентов, не получавших профилактического лечения после оперативного вмешательства на тазобедренном суставе, не имели клинической картины ТЭЛА, заболевание было обнаружено лишь при помощи вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии. Утяжеление течения основного сердечно-легочного заболевания может быть единственным проявлением ТЭЛА. В этом случае правильный диагноз установить трудно.

Наличие сопутствующих заболеваний не только способствует появлению клинической картины ТЭЛА, но и ухудшает прогноз. При наличии хронической сердечной недостаточности риск смерти в течение первого года увеличивается в 2,7 раз, а при наличии патологии легких - в 2,2 раза.

ЛАБОРАТОРНО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ТЭЛА

Абсолютно достоверных клинических проявлений ТЭЛА нет, поэтому ее диагностика очень трудна. Необходимо учитывать наличие предрасполагающих факторов, выраженность клинических симптомов, данные физикального осмотра, рентгенологическую картину, изменения электрокардиограммы (ЭКГ), показатели эхокардиографии (ЭхоКГ), лабораторные тесты, данные сканирования легких, спиральной компьютерной томографии и ангиопульмонографии.

ЭКГ Изменения довольно информативны и отражают поворот оси сердца вправо. К ним относятся синдром S_1Q_{III} (глубокие зубцы S_1 и непатологические зубцы Q_{III} , а также инверсия зубца Т в III и aVF отведениях), отклонение электрической оси сердца вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, появление P-pulmonale. Часто встречается синусовая тахикардия, неспецифические изменения сегмента ST или зубца Т (в 50% случаев). Инверсия зубцов Т в правых грудных отведениях может свидетельствовать о перегрузке правого желудочка (следует иметь в виду, что в V_1 и V_2 зубец Т иногда отрицателен в норме). ЭКГ является важнейшим диагностическим критерием ТЭЛА, однако она может сходиться с другими заболеваниями (ИМ, перикардит).

Изменения ЭКГ наблюдаются примерно у 80% пациентов с массивной ТЭЛА, при обтурации разветвлений легочной артерии - в 65%. По мере уменьшения калибра обтурированного сосуда частота встречаемости изменений ЭКГ уменьшается (Золочевский П.М., 1978). Отсутствие изменений на ЭКГ не может служить поводом для

исключения диагноза ТЭЛА.

Рентгенография легких. Патологические изменения при рентгенографии грудной клетки выявляют у 84% пациентов с ТЭЛА, но все они малоспецифичны. Наиболее характерными считаются: расширение тени верхней полой вены, расширение тени сердца вправо, выбухание конуса легочного ствола, высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения. Могут наблюдаться признаки расширения корня легкого, его обрубленность и деформация на стороне поражения, а также обеднение легочного рисунка (симптом Вестермарка).

Классическое клиновидное затемнение с вершиной, обращенной к воротам легких («горб Хэмптона»), встречается редко, но имеет важное диагностическое значение. Подобная картина обнаруживается не ранее 2-го дня заболевания, а зачастую и позднее, что еще больше снижает диагностическую ценность рентгенологического исследования. Иногда находят скопление жидкости в плевральной полости, субплевральный инфильтрат. Рентгенологическое исследование проводят, в основном, с дифференциально-диагностической целью (исключение банальной пневмонии, пневмоторакса, перелома ребер, опухолей). Сочетание выраженной одышки и гипоксемии в отсутствие бронхоспазма и патологических изменений на рентгенограмме грудной клетки позволяет заподозрить ТЭЛА.

Рентгенография органов грудной клетки необходима для интерпретации результатов скинтиграфии легких, которую проводят на следующем этапе диагностического поиска.

Визуализация вен нижних конечностей - важное исследование, которое является обязательным для всех больных с подозрением на ТЭЛА и проводится независимо от того, есть ли у больного признаки ТГВНК или нет. Выявление ТГВНК говорит в пользу ТЭЛА. Тем не менее, у 30% больных с ТЭЛА при флебографии изменений не обнаруживают. Флебографию считают «золотым стандартом» диагностики венозного тромбоза. Чувствительность и специфичность метода приближается к 100%. Компрессионное УЗИ достаточно точно позволяет оценить бедренно-подколенный сегмент НК, однако часто не выявляет бессимптомные тромбы в венах голени. Поскольку метод неинвазивен, его можно проводить многократно.

ЭхоКГ может подтвердить диагноз массивной ТЭЛА, а также исключить другие заболевания. ЭхоКГ позволяет выявить признаки увеличения давления в легочной артерии.

Типичными ЭхоКГ-признаками массивной ТЭЛА являются: расширение и гипокинез правого желудочка, изменение соотношения объемов правого и левого желудочков, обусловленное выбуханием межжелудочковой перегородки в полость левого желудочка, расширение проксимальной части легочной артерии, увеличение скорости трикуспидальной регургитации, нарушение спектральных характеристик потока в выходном тракте правого желудочка, расширение нижней полой вены и ее коллабирование на вдохе менее чем на 50 %. Отрицательный результат ЭхоКГ ни в коей мере не исключает диагноза легочной эмболии. Интерпретация данных ЭхоКГ при ТЭЛА затруднена у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких и застойной сердечной недостаточностью.

В большинстве случаев **картина крови** без патологических изменений. Воспалительные изменения (лейкоцитоз, повышение СОЭ) появляются при развитии инфарктной пневмонии. Иногда происходит повышение активности ЛДГ и АСТ сыворотки при нормальном уровне билирубина.

Определение уровня Д-димера используют для исключения венозного тромбоза и ТЭЛА. Содержание Д-димера теоретически должно соответствовать активности фибринолиза. Патологию отражает уровень Д-димера выше 500 нг/мл (метод ИФА) или 200 нг/мл (метод агглютинации цельной крови). В отсутствие повышения Д-димера вероятность ТЭЛА крайне низка (1 - 3%). Небольшой или свежий тромб не дает

существенного повышения концентрации продуктов фибринолиза, поэтому результаты исследования иногда оказываются ложно-отрицательными. Ложно-положительные результаты встречаются значительно чаще, их причинами могут быть злокачественные новообразования, недавние (в пределах 3 мес.) операции или травмы, заболевания печени.

Содержание тропонинов (Т или I) в крови повышено у 30 - 40% с массивной ТЭЛА, что связано с острой перегрузкой правых отделов сердца.

Газовый состав крови. У большинства пациентов с подтвержденной ТЭЛА обнаруживают снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (P_{aO_2} менее 80 мм.рт.ст.) или повышение альвеолярно-артериального градиента кислорода (более 20 мм.рт.ст.), но чаще значения P_{aO_2} или альвеолярно-артериального градиента не отличается от нормы, особенно у больных с минимальной эмболией, компенсацией за счет тахипноэ и в отсутствие фоновых заболеваний сердца и легких, поэтому нормальные значения этих параметров не исключают ТЭЛА. Диагностическое значение имеет также одновременное снижение P_{aO_2} и понижение P_{aCO_2} .

Другие методы обследования

В условиях стационара может быть предпринято дальнейшее обследование; перфузионная сцинтиграфия легких, вентилляционная сцинтиграфия легких, спиральная КТ, ангиография легочной артерии, которая является «золотым стандартом» диагностики ТЭЛА и др.

ЛЕЧЕНИЕ ТЭЛА

Цели:

- Δ Обеспечение покоя - физическая активность должна быть минимальной;
- Δ Нормализация гемодинамики;
- Δ Купирование болевого синдрома;
- Δ Восстановление адекватной перфузии легких;
- Δ Предотвращение рецидивов и летального исхода;
- Δ Лечение венозного тромбоза/тромбофлебита.

Основа медикаментозного лечения — применение антикоагулянтов. Антитромботическая терапия - высокоэффективный метод лечения, позволяющий снизить летальность с 30% до 2 - 8%. Стандартом антитромботической терапии при венозных тромбозах является назначение гепарина (нефракционированного или низкомолекулярного) и оральных антикоагулянтов, при условии стабильного состояния пациентов. Исключение составляют нестабильные больные, требующие немедленного проведения тромболизиса или постановки кава-фильтра.

Гепаринотерапия

Гепарин является прямым антикоагулянтом и не оказывает прямого воздействия на уже образовавшийся тромб. Цель проведения гепаринотерапии состоит в предотвращении возникновения тромбов, а в случае их наличия — в профилактике их дальнейшего увеличения в размерах и уменьшения вторичных тромбозных осложнений. Механизм противосвертывающего действия гепарина обусловлен его взаимодействием с кофактором антитромбина III, на долю которого приходится около 75 - 90% всей спонтанной антикоагулянтной активности крови и в комплексе с которым гепарин катализирует инактивацию факторов Pa , $1Xa$ и Xa .

Нефракционированный гепарин (НФГ) вводят стандартно в первоначальной дозе 5 000 МЕ внутривенно болюсом с последующей внутривенной инфузией из расчета 1680 МЕ/час. Контроль за выраженностью гипокоагуляционного эффекта осуществляется, как правило, с помощью определения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), которое должно в 1,5-2,5 раза выше нормальных значений, что соответствует концентрации гепарина в плазме в диапазоне 0,2-0,4 МЕ/мл. Первое

определение АЧТВ проводится через 4-6 ч после начала терапии, после достижения терапевтического диапазона — 1 раз в сутки.

К основным недостаткам НФГ относят: необходимость индивидуального подбора дозы под контролем АЧТВ и связанные с этим практические сложности, необходимость длительного (несколько суток) внутривенного введения, «реактивация» болезни после прекращения инфузии, возможность развития иммунной тромбоцитопении с парадоксальным повышением частоты образования тромбов.

В связи с этим при венозных тромбозах все шире применяются **низкомолекулярные гепарины** (НМГ): дальтепарин, надропарин, эноксапарин и др. Преимущества НМГ обусловлены их улучшенными фармакокинетическими характеристиками вследствие структурных отличий от НФГ.

Лечебные дозы НМГ назначаются из расчета:

Δ дальтепарин — 100МЕ/кг через 12 ч подкожно или 200 МЕ/кг подкожно один раз в сутки;

Δ надропарин - 86 МЕ/кг болюс, затем 86 МЕ/кг через 12 ч подкожно;

Δ эноксапарин - 1 мг/кг (100 МЕ/кг) через 12ч подкожно.

Продолжительность гепаринотерапии при венозных тромбозах — не менее 4-5 дней при одновременном назначении с гепарином антикоагулянтов непрямого действия (АНД). Отмена гепарина возможна после подбора адекватной дозы АНД (достижения МНО в терапевтическом диапазоне на протяжении двух последовательных дней). Более длительные периоды начальной терапии гепарина могут рассматриваться в случае массивной легочной эмболии или илеофemorального тромбоза.

Противопоказания к назначению гепарина:

Δ геморрагический синдром любой этиологии;

Δ неконтролируемая тяжелая артериальная гипертония;

Δ язвенная болезнь или опухоль желудочно-кишечного тракта с высоким риском развития кровотечения;

Δ инфекционный эндокардит;

Δ ретиноангиопатия;

Δ тромбоцитопения (менее 100 000 мкл);

Δ заболевания, сопровождающиеся нарушениями процессов свертывания крови;

Δ операции на головном мозге и позвоночнике;

Δ известная гиперчувствительность к гепарину.

Антикоагулянты непрямого действия

АНД (варфарин, фенилин) являются высокоэффективными препаратами для лечения венозных тромбозов. У пациентов с проксимальными тромбозами длительная терапия АНД снижает частоту объективно подтвержденных рецидивов венозных тромбозов с 47% до 2%. АНД не оказывают прямого воздействия на уже образовавшийся тромб. Цель назначения АНД - предотвращение возникновения тромбов и дальнейшего увеличения их размеров, а также уменьшение риска рецидивов тромбоэмболии. Механизм действия АНД связан с ингибированием в печени четырех витамин-К-зависимых факторов свертывания крови - II, VII, IX, X, что приводит к уменьшению образования тромбина и гипокоагуляционному эффекту. Клинически значимые изменения в свертывании крови после приема первой дозы АНД определяются не ранее чем через 8-12 ч, максимальный эффект проявляется спустя 72-96 ч, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять от 2 до 5 дней. Терапевтический диапазон МНО при лечении АНД венозных тромбоэмболии и профилактики их рецидивов соответствует 2,0-3,0. При выявлении антифосфолипидного синдрома значения МНО следует увеличить до 2,5-3,5. В течение периода подбора терапевтической дозы АНД рекомендуется ежедневное определение МНО. Доза считается подобранной при получении МНО в «терапевтическом интервале» в течение 2 дней подряд. Обычно при

достижении терапевтического диапазона рекомендуется следующий алгоритм контроля МНО:

- Δ первое определение МНО-через 5-10 дней,
- Δ второе - через 2 недели;
- Δ третье - через 3 недели;
- Δ четвертое и все последующие - через 4 недели.

Продолжительность антикоагулянтной терапии при венозных тромбоэмболиях зависит от клинической ситуации. При первом эпизоде идиопатической венозной тромбоэмболии или при венозной тромбоэмболии с наличием устранимых факторов риска (иммобилизация, хирургическое вмешательство, травма, использование эстрогена) терапия АНД проводится в течение 3-6 мес.

При первом эпизоде венозной тромбоэмболии и при сохраняющихся факторах риска терапию АНД продолжают до устранения факторов риска.

При повторном эпизоде идиопатической венозной тромбоэмболии или при первом эпизоде тромбоэмболии у пациента с тромбофилией продолжительность терапии АНД на сегодняшний день не определена, но она должна продолжаться не менее 12 мес.

Основным серьезным осложнением при проведении терапии АНД является кровотечение, риск которого значительно возрастает и начинает превышать пользу от проводимой терапии при МНО $>$ 5,0-6,0.

Антикоагулянтная терапия не предназначена для растворения тромбоэмболов, но предотвращает прогрессирование процесса, уменьшая тем самым смертность до 5%.

Тромболитические препараты

Тромболитическая терапия показана с целью максимально быстрого восстановления окклюзированной легочной артерии, уменьшение легочной гипертензии и постнагрузки на правый желудочек.

Отношение к ТЛТ неоднозначное. Считают, что системное действие ТЛ-препаратов может способствовать разрушению тромба -источника эмболии и приводить к рецидиву ТЭЛА. Убедительных данных о положительном влиянии тромболитической терапии на исходы ТЭЛА нет. Проведение тромболитической терапии сопряжено с повышенным риском кровотечений.

Показание к применению тромболитической терапии - развитие массивной ТЭЛА с явлениями артериальной гипотонии (системное АД менее 90 мм.рт.ст. или снижение АД на 40 мм.рт.ст. более 15 мин, не вызванное вновь возникшими нарушениями ритма сердца, гипо-волегией или сепсисом) или шока.

При развитии субмассивной ТЭЛА, сопровождающейся явлениями правожелудочковой недостаточности вопрос о проведении тромболитической терапии решается в индивидуальном порядке. Наличие перфузионного дефицита более 30% по данным сцинтиграфии, или повышение систолического давления в легочной артерии более 60мм.рт.ст являются дополнительными аргументами в пользу проведения тромболитической терапии. Пациентам без признаков перегрузки правых отделов сердца Тромболитическая терапия не показана.

Не существует общепринятой схемы проведения тромболитической терапии при ТЭЛА. Она более эффективна в ранние сроки возникновения ТЭЛА - в первые 3-7 сут заболевания. Рекомендуется проводить тромболитическую терапию в течение 48-72 ч под контролем ангиопуль-монографии. При отсутствии лизиса тромба лечение следует прекратить. При достижении лизиса тромба тромболитическую терапию следует продолжить еще в течение 24-48 ч.

Тромболитики вводят в периферическую вену, что обеспечивает такую же эффективность, как и при введении непосредственно в легочную артерию.

Предпочтительно проводить ТЛТ с использованием альтеплазы. Препарат вводят в дозе 100 мг в течение 2 часов в/в с предварительным болюсным введением 10 мг в

течение 1-2 мин, но поскольку препарат очень дорог, при отсутствии противопоказаний допустимо введение других представителей этой группы. Например, стрепто-киназу вводят в дозе 250 000 Ед болюсно на 50 мл 5% раствора глюкозы в течение 30 мин, затем проводят постоянную инфузию со скоростью 100 000 Ед в час в течение 24 ч; рекомбинантный тканевый активатор плазминогена вводится из расчета 100 мг в течение 120 мин.

Абсолютными противопоказаниями к тромболитической терапии являются: продолжающееся внутреннее кровотечение, интракрани-альное кровоизлияние в течение последнего месяца. Относительные противопоказания: большие хирургические операции в течение последних 10 дней, внутреннее кровотечение в предшествующие 10 дней, биопсия органа или пункционная биопсия артерии, которую невозможно механически сдавить в течение последних 10 дней, серьезная травма за последние 15 дней, нейрохирургические и офтальмологические операции в пределах 1 мес., ишемический инсульт в пределах 2 мес., геморрагический инсульт в анамнезе, неконтролируемая артериальная гипертония (более 180/110 мм.рт.ст.), выраженная диабетическая ретинопатия, коагулопатии (уровень тромбоцитов менее 100 000/мм³, протромбиновый индекс менее 50%), беременность, менструация, инфекционный эндокардит, геморрагические диатезы, опухоли головного мозга.

На время проведения тромболитической терапии введение гепарина следует прервать.

При низком сердечном индексе и нормальном АД в/в вводят до-бутамин со скоростью 2,5-10 мкг/(кг мин) или допамин - 2-10 мкг/ (кг мин) с постепенным наращиванием интенсивности введения (в зависимости от эффекта) каждые 2-5 мин до 20-50 мкг/(кг мин).

Ингаляция кислорода показана в любом случае.

При низком АД в/в инфузионно вводят жидкость и применяют вазопрессоры: в/в адреналин со скоростью 2-4 мкг/мин, если нет признаков шока, или допамин - 2-10 мкг/(кг мин) с постепенным наращиванием интенсивности введения (в зависимости от эффекта) каждые 2-5 мин до 20-50 мкг/(кг мин).

Количество вводимой жидкости не должно превышать 1 000 мл.

При болях в грудной клетке, связанных с дыханием, назначают НПВП (индометацин по 25 мг 3 раза в день) или наркотические анальгетики (если нет угнетения дыхательного центра, например, на фоне тяжелой гиперкапнии).

В специализированных отделениях хирургического профиля иногда проводят эмболэктомию. Если тромболитическая терапия оказывается неэффективной или при наличии противопоказаний к ней, в остром периоде возможна имплантация кава-фильтра в нижнюю полую вену.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика венозных тромбозов и ТЭЛА основана на определении риска их возникновения для каждого конкретного больного и отнесении его к одной из 3 категорий риска: низкой, умеренной или высокой.

Категория риска возникновения венозных тромбозов определяется в зависимости от наличия у каждого больного факторов риска развития венозных тромбозов, к которым относятся: злокачественные новообразования, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, сепсис, ДКМП, мерцательная аритмия, инсульт, бронхообструктивные болезни, эритроцитоз, воспалительные заболевания кишечника, ожирение, нефротический синдром, операции, травмы, возраст старше 40 лет, прием эстрогенов, длительная неподвижность, беременность, варикозное расширение вен нижних конечностей, венозные тромбозы в анамнезе, постельный режим более 4 сут., тромбофилии.

К тромбофилическим состояниям, имеющим принципиальное значение для определения риска возникновения венозных тромбозов и тактики проводимой антитромботической терапии, относятся следующие дефекты в системе гемостаза:

аномалия фактора V (Лейденская мутация), гипергомоцистеинемия, аномалия протромбина (G20210), наличие антифосфолипидных антител, дефицит антитромбина Ш, дефицит протеинов С или S.

При хирургических вмешательствах степень риска возникновения венозных тромбозов определяется оценкой тяжести хирургической операции и состоянием больного. Основой профилактики венозных тромбозов у этой категории больных является их ранняя активизация, эластическая компрессия нижних конечностей и гепаринотерапия.

Для проведения гепаринотерапии в целях профилактики венозных тромбозов у хирургических больных, как правило, используются НМГ в следующих дозах:

Δ дальтепарин 5 000МЕ (0,2 мл) 1 раз в сутки подкожно;

Δ надропарин 0,4 мл (3 800МЕ) первые 3 дня, затем по 5 700 МЕ (0,6 мл) в сутки подкожно;

Δ эноксапарин 40 мг (4 000 МЕ/0,4 мл) в сутки подкожно для группы высокого риска и 20 мг (2 000 МЕ/0,2мл) в сутки подкожно для группы умеренного и низкого риска.

Гепаринотерапия начинается за 2 ч до операции и продолжается минимум 5-7 дней после операции до активизации больного. В ургентной хирургии и при высоком риске интраоперационного кровотечения гепаринотерапия может быть начата через 12 часов после завершения операции. В таких ситуациях целесообразно применять более высокие дозы НМГ.

Применение прямых антикоагулянтов (НМГ, НФГ) для профилактики ТЭЛА при хирургических и иных инвазивных вмешательствах включено в отраслевой российский стандарт с самым высоким критерием уровня доказательности (уровень А по шкале убедительности: «доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокарев, И.Н. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии / И.Н. Бокарев, Л.В. Попова. - М., 2005. - 208с.
2. Воробьев, П.А. Актуальный гемостаз / П. А. Воробьев. - М., 2004. - 140с.
- 3.- Дзяк, Г.В. Фракционированные и нефракционированные гепарины в интенсивной терапии / Г.В. Дзяк, Е.Н. Клигуненко, В.И. Снисарь. - Москва, 2005. - 208 с.
4. Дмитриев, В.В. Практическая коагулология / В.В. Дмитриев. — Минск, 2004. - 544с.
5. Дугина, Т.Н. Международное нормализованное отношение протромбинового теста: клиническое значение и применение / Т.Н. Дугина // Клиническая лабораторная диагностика. - 2004. - №2. - С. 42-45.
6. Кардиология 2007. Клинические рекомендации ВНОК / Под ред. чл-кор. РАМН Беленков Ю.Н., акад. РАМН Оганов Р.Г. - М., 2007. - С.537-563.
7. Котельников М.В. Тромбоз легочной артерии: современные подходы к диагностике и лечению С. 15-20.
8. Кропачева, Е.С. Практические аспекты терапии варфарином / Е.С. Кропачева, Е.П. Панченко // Российский медицинский журнал. - 2005. - № 19. - С. 1246-1249.
9. Оганов, Р.Г. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и других неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России / Р.Г. Оганов, Г.Я. Масленникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2003. - №3. - С. 4-8.
10. Папаян, Л.П. D-димер в клинической практике / Л.П. Папаян, Е.С. Князева // Пособие для врачей. Под ред. Н.Н. Петрищева. - М., 2002. - 20с.
11. Петч, Б. Гемостазиология: рациональная диагностика и терапия / Б. Петч, К. Мадленер, Е. Сушко // Киев, 2006.- С. 106-128.
12. Поляков, В.П. Кардиологические аспекты нарушений системы гемостаза / В.П. Поляков, Т.В. Павлова. - Самара, 2007. - С.132-178.
13. Тронина, О.А. Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики и лечения венозных тромбозов и тромбозов легочной артерии / О.А. Тронина, Г.И. Сторожаков, Г.Е. Гендлин. - С.2-7.
14. Федоткина, Ю.А. Значимость D-димера в диагностике венозных тромбозов в кардиологической клинике / Ю.А. Федоткина, Е.С. Кропачева, А.Б. Добровольский // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2004. - №2. -С. 21-26.
15. Явелов, И.С. Особенности применения антикоагулянтов для парентерального введения при распространенных сердечно-сосудистых заболеваниях / И.С. Явелов // Сердце. - 2004. - №3. - С. 119-129.