



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Рекомендации ESC/ESA
по предоперационному обследованию
и ведению пациентов при выполнении
внесердечных хирургических вмешательств 2014

Рекомендации ESC по диагностике
и ведению пациентов с острой эмболией
системы лёгочной артерии 2014

Новые Европейские рекомендации
по предоперационному обследованию
и ведению пациентов при выполнении
внесердечных хирургических
вмешательств — новые старые песни о главном?

Рандомизированное сравнение двух подходов
к дозированию варфарина
в условиях кардиологического стационара

В ФОКУСЕ:

Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений



КАРЕЛТО®. Международное непатентованное

название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 или 20 мг ривароксабана на микроинкапсулированном, **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА, **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головы или спинного мозга, операция на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы), **СОСТОРОЖНОСТЬ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; – У пациентов, получающих эноксапарин, препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – У пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно; – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, лихорадка*, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из ран), избыточная гематома при ушибе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, боли в конечностях*, головокружение, головная боль, кровоизлияние из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию**), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины)*, носовое кровоизлияние, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома. * регистрировались после больших ортопедических операций; ** регистрировались при лечении ВТЭ как очень частые у женщин <55 лет.

Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 09.06.2015. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

* Под длительной защитой понимается профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА с 22-го дня лечения.

Литература: 1. Limone BJ, Hernandez AJ, Michalak D. et al. Timing of recurrent venous thromboembolism early after the index event: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Thromb Res*. 2013; 132(4):420–426. 2. Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thrombosis J*. 2013; 11(1):21. 3. Xarelto (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by European Commission. 4. Laliberté FJ, Bookhart BK, Nelson WM, et al. Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. *Patient*. 2013; 6(3):213–24.

LR.U.MKT.GM.07.2015.0669



Снижает риск тромбозов Защищает Ваших пациентов Подумайте о Ваших пациентах с ТГВ и ТЭЛА



Быстрое и эффективное лечение с 1-го дня и в течение 3-х недель самого высокого риска рецидива ВТЭО^{1,3}



Снижение относительного риска массивных кровотечений в 2 раза по сравнению с эноксапарином/варфарином²



Удобный однократный прием для длительной защиты от рецидива ВТЭО^{а,2,4}

Ксарелто®: просто назначить, легко применять

С 1-го по 21-й день



**Ксарелто® 15 мг
1 таблетка 2 раза в день**

С 22-го дня



Ксарелто® 20 мг

ПЕРИОД САМОГО ВЫСОКОГО РИСКА РЕЦИДИВА ВТЭО^{1,3}

НЕ МЕНЕЕ 3-Х МЕСЯЦЕВ ИЛИ ТАК ДОЛГО, ПОКА СОХРАНЯЕТСЯ РИСК РЕЦИДИВА³

ТГВ – тромбоз глубоких вен, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ВТЭО – венозные тромбозомболические осложнения

ЗАО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2. Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.bayerpharma.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 раз в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS

Российский индекс научного цитирования: 2,124
импакт-фактор (РИНЦ 2014) 0,926

Полнотекстовые версии всех номеров размещены
на сайте Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.rosocardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Информация о подписке:

www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
Объединенный каталог "Пресса России":
42432 — для индивидуальных подписчиков,
42433 — для предприятий и организаций
Зарубежная подписка:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC "MK-Periodica"
in your country or to JSC "MK-Periodica"
directly: www.periodicals.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева В. Ю.,
Иванова А. Е.

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 8 (124) 2015

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)
Беленков Ю. Н. (Москва)
Бойцов С. А. (Москва)
Васюк Ю. А. (Москва)
Воевода М. И. (Новосибирск)
Галайчик А. С. (Казань)
Карпов Р. С. (Томск)
Карпов Ю. А. (Москва)
Козилова Н. А. (Пермь)
Конради А. О. (Санкт-Петербург)
Крюков Н. Н. (Самара)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ ШЕФ-РЕДАКТОР ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Арутюнов Г. П. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Гафаров В. В. (Новосибирск)
Говорин А. В. (Чита)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Довгалевский П. Я. (Саратов)
Дупляков Д. В. (Самара)
Искендеров Б. Г. (Пенза)
Караськов А. М. (Новосибирск)
Колпаков Е. В. (Москва)
Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Владимир Габинский (США)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Коваленко (Украина)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)
Мареев В. Ю. (Москва)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Оганов Р. Г. (Москва)
Ревинский А. Ш. (Москва)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Таратухин Е. О. (Москва)
Чазова И. Е. (Москва)
Чумакова Г. А. (Барнаул)
Шальнова С. А. (Москва)
Якушин С. С. (Рязань)

Дупляков Д. В. (Самара)

Некрасова Л. И.
Таратухин Е. О.
Родионова Ю. В.
Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Либис Р. А. (Оренбург)
Недогода С. В. (Волгоград)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Покровский С. Н. (Москва)
Перишук И. В. (Воронеж)
Протасов К. В. (Иркутск)
Тюрин Т. В. (Ленинградская область)
Худеева Е. А. (Владивосток)
Шульман В. А. (Красноярск)
Шекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)
Жильбер Массад (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Поповичи (Молдова)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Маркус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силица-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7000 copies

The Journal is in the List of the leading scientific
journals and publications of the Supreme Examination
Board (VAK)

The Journal is included in SCOPUS

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX): 2,124
Impact-factor (RCI-2014) 0,926

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Archive: www.roscardio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Instructions for authors:
www.roscardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Subscription: www.roscardio.ru/ru/subscription.html
Catalog PRESSA ROSSII:
42432 — Personal, 42433 — Corporate
Catalog MK-Periodica:
To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC “MK-Periodica”
in your country or to JSC “MK-Periodica”
directly: www.periodicals.ru

**For information on how to request permissions to
reproduce articles/information from this journal,
please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial products or
organizations, and the inclusion of advertisements in
the journal do not imply endorsement by editors,
editorial board or publisher**

Advertising department Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Ivanova A. E.

Printed: OneBook, Sam Poligrafist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovskiy per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 8 (124) 2015

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekjan B. G. (Moscow)
At'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjavich A. S. (Kazan')
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Kozioleva N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontseva A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:

115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Rjazan)

Dupljakov D. V. (Samara)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.
Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)
Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Margus Viigimaa (Estonia)

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Дупляков Д. В.
Новые Европейские рекомендации
по предоперационному обследованию и ведению
пациентов при выполнении внесердечных хирургических
вмешательств – новые старые песни о главном?

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рабочая группа по предоперационному обследованию
и ведению пациентов при выполнении внесердечных
хирургических вмешательств Европейского общества
кардиологов (ESC) и Европейского общества
анестезиологов (ESA)

Рекомендации ESC/ESA по предоперационному
обследованию и ведению пациентов при выполнении
внесердечных хирургических вмешательств 2014

Рабочая группа по диагностике и ведению острой
эмболии лёгочной артерии Европейского общества
кардиологов (ESC)

Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов
с острой эмболией системы лёгочной артерии 2014

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Мищенко Л. Н., Аверков О. В., Гордеев И. Г.,
Тюлькина Е. Е., Павликова Е. П., Левчук Н. Н.,
Плетникова И. Г.

Рандомизированное сравнение двух подходов
к дозированию варфарина в условиях кардиологического
стационара

CONTENTS

- 4 Duplyakov D. V.
The new European guidelines on non-cardiac surgery:
cardiovascular assessment and management — the modern
traditional songs about the main?

CLINICAL MEDICINE NEWS

- 6 Clinical medicine updates: a review of international news

CLINICAL GUIDELINES

- 7 The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular
assessment and management of the European
Society of Cardiology (ESC) and the European Society
of Anaesthesiology (ESA)

2014 ESC/ESA guidelines on non-cardiac surgery:
cardiovascular assessment and management

- 67 The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute
Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology
(ESC)
2014 ESC guidelines on the diagnosis and management
of acute pulmonary embolism

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

- 111 Mishchenko L. N., Averkov O. V., Gordeev I. G.,
Tyulkina E. E., Pavlikova E. P., Levchuk N. N.,
Pletnikova I. G.
Randomized comparison of two approaches to warfarin
dosage in cardiovascular hospital section

НОВЫЕ ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕДОПЕРАЦИОННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ – НОВЫЕ СТАРЫЕ ПЕСНИ О ГЛАВНОМ?

Дупляков Д. В.

Рецензент перевода рекомендаций ЕОК, заместитель главного врача ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер, д.м.н., профессор кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет Минздрава РФ.

e-mail: duplyakov@yahoo.com

8-846-373-70-82

THE NEW EUROPEAN GUIDELINES ON NON-CARDIAC SURGERY: CARDIOVASCULAR ASSESSMENT AND MANAGEMENT — THE MODERN TRADITIONAL SONGS ABOUT THE MAIN?

Duplyakov D. V.



В августе 2014г на Конгрессе Европейского общества кардиологов (ЕОК) в Барселоне была представлена новая редакция Рекомендаций по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств [1]. Предыдущая версия рекомендаций была опубликована в 2009г [2], но прошедшие пять лет запомнились не только появлением новых исследований и мета-анализов [3-8], но и беспрецедентным для мировой кардиологии скандалом вокруг семейства исследования DECREASE и его руководителя доктора Don Poldermans (Нидерланды) [9-13], вызвавшего большую полемику в прессе, поколебавшую устои бета-блокаторов в предоперационной подготовке пациентов [14, 15].

В рекомендациях сохранен как сам пошаговый алгоритм оценки периоперационного риска кардиальных осложнений, так и количество шагов — семь, который начинается с оценки экстренности хирургического вмешательства. В экстренной ситуации считается, что оценка риска никак не повлияет на течение или исход самой операции, однако может играть роль при выборе тактики ведения больного в интра-

и раннем послеоперационном периоде. В дальнейшем оценивается наличие у пациента нестабильных кардиальных состояний (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность и другие), а также риск некардиальной операции, функциональное состояние пациента и наличие у него кардиальных факторов риска. По степени риска все хирургические вмешательства подразделяются на операции низкого риска кардиальных осложнений (менее 1%), промежуточного (1-5%) и высокого (более 5%), хотя некоторые оперативные вмешательства поменяли “прописку” в столбцах риска. Объяснений, почему это произошло, в рекомендациях найти не удалось, вероятно, это мнение экспертов. Кроме этого, разбираются преимущества и недостатки открытых и эндоваскулярных сосудистых вмешательств, а также открытых и лапароскопических или торакоскопических операций.

В версии рекомендаций ЕОК 2014г пациентам с промежуточным риском кардиальных осложнений и отсутствием клинических факторов риска возможно проведение хирургического вмешательства без предварительного обследования. Однако, если у пациента есть хотя бы один клинический фактор риска, целесообразно зарегистрировать ЭКГ (класс IC) и рассмотреть выполнение нагрузочного теста (класс IIb B). Если пациенту предстоит операция высокого риска, то на 6-м шаге оцениваются кардиальные факторы риска и в зависимости от их числа принимают решение о выполнении неинвазивных нагрузочных тестов, оценке функции левого желудочка (эхокардиография или биомаркеры). Проведение нагрузочного теста считается необходимым, если пациент имеет ≥ 3 -х кардиальных факторов риска (класс IC).

В отношении проведения коронарной ангиографии перед плановыми внесердечными операциями эксперты ЕОК достаточно консервативны. Она рекомендована пациентам с доказанной ишемией мио-

карда и сохраняющейся клиникой стенокардии (III-IV ФК по классификации Канадского Кардиологического общества) на фоне оптимальной медикаментозной терапии (класс IC), т.к. в других группах пациентов пока недостаточно данных, чтобы ее рекомендовать рутинно.

Всем пациентам для периоперационной стратификации риска рекомендуется использование клинических индексов риска (класс IB). В дополнении к индексу Lee из предыдущей версии, в новых рекомендациях предлагается использовать новую модель прогнозирования интра- и послеоперационного риска развития инфаркта миокарда и остановки сердца, созданную на основании базы данных Национальной программы улучшения качества в хирургии (National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)).

Использование модели NSQIP или индекса Lee для периоперационной стратификации риска кардиальных осложнений имеет класс показаний IB.

В разделе, посвященном медикаментозной периоперационной терапии, как и ожидалось, самые спорные суждения вынесены в отношении пользы/риска бета-блокаторов. Однозначно необходимо проведение спланированных исследований, чтобы не бросаться из одной крайности в другую. В отношении аспирина, по результатам исследования POISE-2 [16] рекомендации говорят, что “необходимость и безопасность продолжения терапии аспирином в периоперационном периоде у пациентов, прежде получавших этот препарат, должны определяться индивидуально основываясь на оценке риска периоперационного кровотечения и риска тромботических

осложнений”. Кроме этого, появились разделы, касающиеся ведения пациентов, принимающих новые пероральные антикоагулянты и особенностям устранения их эффекта, если произошло кровотечение. В отношении остальных препаратов, каких-либо революционных изменений не произошло.

Заканчиваются рекомендации разделом “Пробелы в доказательных данных”, в котором эксперты выделяют восемь спорных, на сегодняшний день моментов, которые требуют более детального исследования. Интересно, что они как раз касаются всех основных положений и разделов рекомендаций, которые мы имеем на сегодняшний день. Чем не темы для диссертационных исследований?

В заключении следует отметить, что в конце 2014г появились и новые рекомендации Американского Колледжа Кардиологов/Американской Ассоциации Сердца по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств [17]. Интересно, что при, в целом, схожем подходе, американские эксперты иногда дают несколько другие трактовки, в сравнении с европейскими коллегами. Всем интересующим проблемой предоперационного ведения пациентов рекомендуем ознакомиться с прекрасной работой из Кемерово в которой подробно сравниваются европейский и американский варианты [18]. Стоит согласиться с мнением авторов, что пришло время пересмотреть Национальные рекомендации по прогнозированию и профилактике кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств [19].

Литература

1. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J 2014; 35: 2383-431.
2. 2009 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J 2009; 30: 2769-812.
3. Monaco M, Stassano P, Di Tommaso L, et al. Systematic strategy of prophylactic coronary angiography improves longterm outcome after major vascular surgery in medium to high-risk patients: a prospective, randomized study. JACC. 2009; 54: 989-96.
4. Illuminati G, Ricco J-B, Greco C, et al. Systematic preoperative coronary angiography and stenting improves postoperative results of carotid endarterectomy in patients with asymptomatic coronary artery disease: a randomised controlled trial. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2010; 39 (2): 139-45.
5. Flynn BC, Vernick WJ, Ellis JE. b-Blockade in the perioperative management of the patient with cardiac disease undergoing non-cardiac surgery British Journal of Anaesthesia 2001; 107 (S1): i3-i15.
6. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. N Engl J Med 2013; 368: 2113-24.
7. Hawn MT, Graham LA, Richman JS, et al. Risk of Major Adverse Cardiac Events Following Noncardiac Surgery in Patients With Coronary Stents JAMA. 2013; 310(14): 1462-72.
8. Devereaux PJ, Mrkrobada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N. Engl. J. Med. 2014; 370: 1494-503.
9. Notice of Concern. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 2696-7.
10. Wise J. Extent of Dutch psychologist's trial fraud was unprecedented. BMJ 2011; 343: 969.
11. O'Riordan M. Erasmus MC fires Poldermans; ESC reviews his work. www.theheart.org/article/1315171.do (27 February 2013).
12. Lüscher T. The codex of science: honesty, precision, and truth — and its violations. European Heart Journal 2013; 34: 1018-23.
13. Don Poldermans MD PhD, replies to European Heart Journal Editorial European Heart Journal. Eur Heart J 2013; 34: 1698.
14. Bouri S, Shun-Shin M, Cole G, et al. Meta-analysis of secure randomized controlled trials of beta-blockade to prevent perioperative death in noncardiac surgery. Heart 2014; 100(6): 456-64.
15. Shchukin YuV, Surkova EA, Khokhlinov SM, et al. Efficacy and safety of beta-adrenoblocker treatment during postoperative period after extracardiac surgery — a paradigm shift? Russ J Cardiol 2014, 9 (113): 11-5. Russian (Щукин Ю. В., Суркова Е. А., Хохлинов С. М., Дупляков Д. В. Эффективность и безопасность терапии бета-адреноблокаторами в периоперационном периоде внесердечных хирургических вмешательств в свете последних событий. Российский кардиологический журнал 2014; 9: 11-5).
16. Devereaux PJ, Mrkrobada M, Sessler DI, et al. Aspirin in patients undergoing noncardiac surgery. N Engl J Med 2014; 370: 1494-503.
17. 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2014; 64 (22): e77-137.
18. Sumin AN, Sumin AD. Assessment and risk reduction cardiology channel when nicardipine operations: are there differences between European and American recommendations 2014? Creative cardiology 2015; 1: 5-14. Russian (Сумин А. Н., Сумин Д. А. Оценка и снижение риска кардиальных осложнений при некардиальных операциях: есть ли различия между европейскими и американскими рекомендациями 2014 года? Креативная кардиология 2015; 1: 5-14).
19. Prediction and prevention of cardiac complications of non-cardiac surgical interventions. National recommendations. Cardiovascular therapy and prevention. 2011; 6 (Suppl. 3): 1-28. Russian (Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. Национальные рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 6 (прил. 3): 1-28).

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

В Швеции проведен скрининг лиц в возрасте 75-76 лет в целях обнаружения мерцательной аритмии. Главный вопрос: когда и у кого следует начинать терапию антикоагулянтами? Исследование получило акроним STROKESTOP. В него было включено 7173 жителя двух регионов Швеции, которых приглашали для обследования. Показано, что у 3,0% (n=218) участников мерцательная аритмия была выявлена впервые, причем у 37 из них — на их первой в жизни электрокардиограмме. У 9,3% (n=666) диагноз мерцательной аритмии уже имелся, а всего распространенность этого нарушения ритма оказалась 12,3%, причем 5,1% не получали никакой терапии. В итоге, благодаря скринингу, 3,7% лиц была назначена терапия антикоагулянтами.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Исследуются маркеры возможности ответа на сердечную ресинхронизацию. Среди них Melman et al. изучали микроРНК. Они измерили плазменный уровень микроРНК у 766 пациентов, которым была показана ресинхронизирующая терапия, и затем оценивали эхокардиографически улучшение (прирост фракции выброса левого желудочка на 10% и более) спустя 6 месяцев. После этого валидность находок была проверена у 61 пациента. Авторы провели клиническое испытание полученных в эксперименте данных, а именно, протективного эффекта микроРНК-30d против влияния фактора некроза опухоли в областях кардиомиоцитов с механической перегрузкой. Как указывается в заключении, трансляционное пилотажное исследование подтвердило, что исходный плазменный уровень микроРНК-30d является предиктором ответа на ресинхронизирующую терапию.

(По данным: *Circulation*, 2015)

Известно, что “новые”, не-витамин-К-зависимые пероральные антикоагулянты не имеют антитодов. Glund et al. (2015) сообщают об исследовании I фазы антитода на основе моноклональных антител — ида-рицизумаба (idarucizumab). Этот препарат связывает дабигатран в отношении 1:1. Исследование проводилось на здоровых добровольцах, 47 мужчинах в возрасте 18-45 лет. Показано успешное немедленное и полное связывание дабигатрана без каких-либо проблем с безопасностью. Препарат будет исследоваться в клинических исследованиях.

(По данным: *Lancet*, 2015)

Витамин-К-зависимые антикоагулянты по-прежнему актуальны и по-прежнему необходима выработка стратегий оптимального контроля терапевтической дозы. Macedo et al. (2015) изучали факторы вариабельности МНО в различных группах пациентов, включив в выборку 29717 случаев мерцательной

аритмии и 19113 случаев венозной тромбоэмболии из реальной клинической практики. Показано, что лишь у 44% пациентов с МА и у 36% с ВТЭ время пребывания в терапевтическом диапазоне было выше 70%. Особенно сильно снижали этот показатель наличие курения, использование анальгетиков и активное злокачественное новообразование. В целом, авторы указывают, что полезно выявить “набор” факторов, наличие которого требовало бы более жесткого контроля, более серьезной работы с той или иной категорией больных.

(По данным: *Thrombosis Research*, 2015)

Различная степень ответа на двойную антиромбоцитарную терапию при стентировании требует более внимательного отношения. Good et al. (2015) изучили три метода для определения плохого ответа на препараты — ацетилсалициловую кислоту и блокаторы рецепторов АДФ: VerifyNow P2Y12, VASP-PRI (индекс реактивности тромбоцитов), WBPA (импедансная агрегометрия), а также уровень тромбоксана В2. В исследовании 323 пациентов после чрескожного вмешательства корреляция между данными этих методов оказалась различной: наиболее высокая между VerifyNow и VASP-PRI ($r=0,7$; $p<0,001$), самая низкая между WBPA и VASP-PRI ($r=0,35$; $p<0,001$). Только VerifyNow P2Y12 позволяла прогнозировать перипроцедурный некроз миокарда при плохом ответе на клопидогрел. Авторы заключают, что для оценки риска недостаточной эффективности клопидогрела следует использовать VerifyNow, а кроме того, учитывать уровень тромбоксана В2, который существенно варьировался в выборке пациентов.

(По данным: *Thrombosis Research*, 2015)

Новые результаты регистра NHANES III свидетельствуют о том, что количество потребленного кофе обратно коррелирует с риском инсульта. Об этом сообщают Liebeskind et al. (2015). Они проанализировали данные 20 тысяч участников, включенных в регистр в 1988-1994гг. Количество кофе в день варьировалось от 0 до 20 чашек в день (медиана — 1 чашка); инсульт был диагностирован у 644 (3,2%) участников. Высокодостоверно у тех, кто потреблял 3 и более чашек в день, была ниже распространенность сердечной недостаточности, сахарного диабета и артериальной гипертензии, но выше — гиперхолестеринемии, а также курения. Отношение рисков было 0,44 ($p<0,02$) в пользу большего потребления кофе, хотя преимущество нивелировалось наличием сосудистых факторов. В целом, авторы заключают, даже несмотря на курение, распространенность инсульта при потреблении большего количества кофе ниже.

(По данным: *Nutr Neuroscience*, 2015)

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/ESA ПО ПРЕДОПЕРАЦИОННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ 2014

Рабочая группа по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества анестезиологов (ESA)

Авторы/члены рабочей группы: Steen Dalby Kristensen* (Председатель) (Дания), Juhani Knuuti* (Председатель) (Финляндия), Antti Saraste (Финляндия), Stefan Anker (Германия), Hans Erik Bøtker (Дания), Stefan De Hert (Бельгия), Ian Ford (Великобритания), Jose Ramón González-Juanatey (Испания), Bulent Gorenek (Турция), Guy Robert Heyndrickx (Бельгия), Andreas Hoeft (Германия), Kurt Huber (Австрия), Bernard Jung (Франция), Keld Per Kjeldsen (Дания), Dan Longrois (Франция), Thomas F. Lüscher (Швейцария), Luc Pierard (Бельгия), Stuart Pocock (Великобритания), Susanna Price (Великобритания), Marco Roffi (Швейцария), Per Anton Sirnes (Норвегия), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Vasilis Voudris (Греция), Christian Funck-Brentano (Франция).

Комитет ESC по подготовке практических рекомендаций: Jose Luis Zamorano (Председатель) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Bax (Нидерланды), Héctor Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Великобритания), Cetin Erol (Турция), Robert Fagard (Бельгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израиль), Arno W. Hoes (Нидерланды), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ales Linhart (Чехия), Petros Nihoapopoulos (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), William Wijns (Бельгия), Stephan Windecker (Швейцария).

Комитет ESA по подготовке клинических рекомендаций: Maurizio Solca (Председатель) (Италия), Jean-François Brichant (Бельгия), Stefan De Hert^a, (Бельгия), Edoardo de Robertis^b, (Италия), Dan Longrois^c, (Франция), Sibylle Kozek Langenecker (Австрия), Josef Wichelewski (Израиль).

Рецензенты: Massimo F. Piepoli (координатор) (Италия), William Wijns (координатор) (Бельгия), Stefan Agewall (Норвегия), Claudio Ceconi (Италия), Antonio Coca (Испания), Ugo Corrà (Италия), Raffaele De Caterina (Италия), Carlo Di Mario (Великобритания), Thor Edvardsen (Норвегия), Robert Fagard (Бельгия), Giuseppe Germano (Италия), Fabio Guarracino (Италия), Arno Hoes (Нидерланды), Torben Joergensen (Дания), Peter Jüni (Швейцария), Pedro Marques-Vidal (Швейцария), Christian Mueller (Швейцария), Öztekin Oto (Турция), Philippe Pibarot (Канада), Piotr Ponikowski (Польша), Olav FM Sellevold (Норвегия), Filippas Triposkiadis (Греция), Stephan Windecker (Швейцария), Patrick Wouters (Бельгия).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов рекомендаций доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

^aScientific Committee Chairperson & ESA Board Representative; ^bNASC Chairperson; and ^cEBA/UEMS representative.

*Оба председателя приняли равное участие в подготовке документа.

Адреса для переписки: Председатель, Дания: Steen Dalby Kristensen, Dept. of Cardiology, Aarhus University Hospital Skejby, Brendstrupgardsvej, 8200 Aarhus Denmark. Tel: +45 78452030; Fax: +45 78452260; Email: steendk@dadlnet.dk. Председатель, Финляндия: Juhani Knuuti, Turku University Hospital, Kiinamyllynkatu 4-8, P.O. Box 52, FI-20521 Turku Finland. Tel: +358 23132842; Fax: +358 2318191; Email: juhani.knuuti@utu.fi

Список рецензентов Национальных кардиологических обществ ESC представлен в приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская ассоциация по чрескожным коронарным вмешательствам (European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions; EAPCI), Европейская ассоциация аритмологов (European Heart Rhythm Association; EHRA), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Кардиологическая практика, Первичная сердечно-сосудистая помощь.

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакология и медикаментозная терапия, Сердечно-сосудистая хирургия, Гипертония и сердце, Ядерная кардиология и КТ сердца, Тромбоз, Коронарная болезнь сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал 2015, 8 (124): 7–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-7-66>

Ключевые слова: рекомендации, внесердечных хирургических операции, предоперационная стратификация риска, предоперационное кардиологическое обследование, предоперационная реваскуляризация миокарда, пред-

перационное ведение пациентов с заболеваниями сердца, антитромботическая терапия, бета-блокаторы, клапанные пороки сердца, аритмии, сердечная недостаточность, заболевания почек, заболевания легких, цереброваскулярные заболевания, анестезиология, послеоперационное ведение больных с заболеваниями сердца.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2014), 35, 2383-2431, doi:10.1093/eurheartj/ehu282, Online publish-ahead-of-print 01 August 2014

Перевод на русский язык: к.м.н. Суркова Е. А.

Научное редактирование перевода выполнено: проректором СамГМУ по учебной и социальной работе, заведующим кафедрой пропедевтической терапии, профессором, д.м.н. **Щукиным Ю. В.**; заместителем главного врача ГБУЗ Самарского областного клинического кардиологического диспансера, д.м.н., профессором кафедры кардиологии и кардиохирургии ИПО ГБОУ ВПО Самарского государственного медицинского университета Минздрава РФ **Дупляковым Д. В.**

2014 ESC/ESA GUIDELINES ON NON-CARDIAC SURGERY: CARDIOVASCULAR ASSESSMENT AND MANAGEMENT

The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA)

Russ J Cardiol 2015, 8 (124): 7–66

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-7-66>

Key words: Guidelines, Non-cardiac surgery, Pre-operative cardiac risk assessment, Pre-operative cardiac testing, Pre-operative coronary artery

revascularization, Perioperative cardiac management, Anti-thrombotic therapy, Beta-blockers, Valvular disease, Arrhythmias, Heart failure, Renal disease, Pulmonary disease, Cerebrovascular disease, Anaesthesiology, Post-operative cardiac surveillance.

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	10
1. Введение.....	11
2. Введение.....	12
2.1. Актуальность и распространенность проблемы	12
2.2. Демографические сдвиги.....	13
2.3. Цель и структура рекомендаций	13
3. Предоперационная оценка	15
3.1. Риск развития кардиальных осложнений в хирургии	15
3.2. Вид хирургического вмешательства.....	15
3.2.1. Преимущества и недостатки открытых и эндоваскулярных сосудистых вмешательств.....	16
3.2.2. Сравнительная характеристика открытых и лапароскопических или торакоскопических операций.....	17
3.3. Функциональное состояние	17
3.4. Индексы оценки риска.....	18
3.5. Биомаркеры.....	19
3.6. Неинвазивные методы диагностики.....	20
3.6.1. Неинвазивные методы диагностики заболеваний сердца	21
3.6.1.1. Электрокардиография.....	21
3.6.1.2. Оценка функции ЛЖ.....	21
3.6.2. Неинвазивные методы диагностики ИБС.....	21
3.7. Коронарная ангиография.....	23
4. Стратегии снижения риска.....	24
4.1. Фармакологические методы.....	24
4.1.1. Бета-блокаторы.....	24
4.1.2. Статины.....	28
4.1.3. Нитраты.....	29
4.1.4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина	29
4.1.5. Антагонисты кальция	30
4.1.6. Агонисты α_2 -адренорецепторов	30
4.1.7. Диуретики	31
4.2. Periоперационное ведение пациентов, получающих дезагрегантную терапию	31
4.2.1. Аспирин.....	31
4.2.2. Двойная дезагрегантная терапия	32
4.2.3. Отмена антиагрегантной терапии.....	33
4.3. Periоперационное ведение пациентов, принимающих антикоагулянты.....	33
4.3.1. Антагонисты витамина К	33
4.3.2. Новые пероральные антикоагулянты (не относящиеся к антагонистам витамина К)	34
4.3.3. Устранение эффекта терапии антикоагулянтами.....	35
4.3.3.1. Антагонисты витамина К.....	35
4.3.3.2. Новые пероральные антикоагулянты.....	35
4.4. Реваскуляризация	36

4.4.1. Профилактическая коронарная реваскуляризация у пациентов с бессимптомными или стабильными формами ишемической болезни сердца.....	37
4.4.2. Вид профилактической коронарной реваскуляризации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца	38
4.4.3. Реваскуляризация миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST	39
5. Отдельные заболевания	40
5.1. Хроническая сердечная недостаточность	40
5.2. Артериальная гипертензия	43
5.3. Поражение клапанов сердца	44
5.3.1. Обследование пациентов.....	44
5.3.2. Аортальный стеноз	44
5.3.3. Митральный стеноз	44
5.3.4. Первичная аортальная и митральная регургитация.....	45
5.3.5. Вторичная митральная регургитация	45
5.3.6. Пациенты с протезированными клапанами сердца.....	45
5.3.7. Профилактика инфекционного эндокардита	45
5.4. Аритмии.....	46
5.4.1. Впервые возникшие желудочковые аритмии в периоперационном периоде	46
5.4.2. Ведение пациентов с суправентрикулярными аритмиями и фибрилляцией предсердий в периоперационном периоде.....	47
5.4.3. Периоперационные брадиаритмии	47
5.4.4. Периоперационное ведение пациентов с имплантированным кардиостимулятором/кардиовертером-дефибриллятором ..	47
5.5. Заболевания почек.....	48
5.6. Цереброваскулярные заболевания	50
5.7. Заболевания периферических артерий	52
5.8. Заболевания легких.....	52
5.9. Врожденные пороки сердца	55
6. Периоперационный мониторинг	55
6.1 Электрокардиография	55
6.2 Чреспищеводная эхокардиография	56
6.3. Катетеризация правых камер сердца	57
6.4. Нарушение обмена глюкозы	58
6.5. Анемия.....	59
7. Анестезия.....	59
7.1. Интраоперационное анестезиологическое пособие	59
7.2. Нейроаксиальные методы анестезии	60
7.3. Периоперационная терапия, направленная на достижение заданных параметров (goal-directed therapy, GDT).....	61
7.4. Стратификация риска развития осложнений после хирургических вмешательств	61
7.5. Ранняя диагностика послеоперационных осложнений.....	61
7.6. Обезболивание в послеоперационном периоде	61
8. Пробелы в доказательных данных.....	62
9. Заключение	63
10. Приложение.....	66
Литература	66

Сокращения и условные обозначения

АД — артериальное давление	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
АГ — артериальная гипертензия	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
АВК — антагонисты витамина К	ЧПД — чреспищеводная доплерография
АКШ — аорто-коронарное шунтирование	ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина	ЭКГ — электрокардиограмма
ДИ — доверительный интервал	ASA — American Society of Anesthesiologists, Американское общество анестезиологов
ЕОА — Европейское общество анестезиологов	BNP — мозговой натрийуретический пептид В-типа
ЕОК — Европейское общество кардиологов	cTnT — Сердечный тропонин Т
ЕС — Европейский Союз	cTnI — Сердечный тропонин I
ДДТ — двойная дезагрегантная терапия	GDT — goal-directed therapy
ЖЭС — желудочковая экстрасистола	HbA _{1c} — гликозилированный гемоглобин
ЖТ — желудочковая тахикардия	NSQIP — National Surgical Quality Improvement Program, Национальная программа улучшения качества в хирургии
ЗПА — заболевания периферических артерий	NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана
ИБС — ишемическая болезнь сердца	TdP — Torsade de pointes
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	
ИМ — инфаркт миокарда	
КИ-ОПП — контраст индуцированное острое повреждение почек	
КТ — компьютерная томография	
КЭ — операция каротидной эндартэктомии	CARP — Coronary Artery Revascularization Prophylaxis, Профилактическая коронарная реваскуляризация
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия	CASS — Coronary Artery Surgery Study, Исследование хирургии коронарных артерий
ЛЖ — левый желудочек	DECREASE — Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography, Голландское исследование эхокардиографической оценки кардиального риска с помощью стресс-эхокардиографии
МЕТ — метаболический эквивалент	DIPOM — Diabetes Post-Operative Mortality and Morbidity, Послеоперационная смертность и частота осложнений у пациентов с сахарным диабетом
МРТ — магнитно-резонансная терапия	MaVS — Metoprolol after Vascular Surgery — Метопролол после сосудистых операций
МС — металлический стент без лекарственного покрытия	MDRD — Modification of Diet in Renal Disease, Модификация диеты при заболеваниях почек
НМГ — низкомолекулярный гепарин	POBBLE — PeriOperative Beta-BLockadE — периоперационная блокада бета-адренорецепторов
НПОАК — новые пероральные антикоагулянты	POISE — Peri-Operative ISchemic Evaluation, Периоперационная оценка ишемии
НФГ — нефракционированный гепарин	POISE-2 — The international Peri-Operative ISchemic Evaluation 2, Международная Периоперационная оценка ишемии 2.
ОИТ — отделение интенсивной терапии	SYNTAX — Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery, Синергия между чрескожными коронарными вмешательствами с использованием TAXUS и кардиохирургическими операциями
ОКС — острый коронарный синдром	United States National Hospital Discharge Survey — Национальное исследование выписки пациентов из стационаров Соединенных Штатов Америки
ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST	VISION — Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation, Оценка сосудистых событий при выполнении внесердечных хирургических вмешательств
ОПП — острое почечное повреждение	
ОР — относительный риск	
ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду	
ОШ — отношение шансов	
РКИ — рандомизированные клинические исследования	
СВТ — суправентрикулярная тахикардия	
СД — сахарный диабет	
СКФ — скорость клубочковой фильтрации	
СЛП — стент с лекарственным покрытием	
СН — сердечная недостаточность	
СОГ — синдром ожирения-гиповентиляции	
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания	
ССО — сердечно-сосудистые осложнения	
ТИА — транзиторная ишемическая атака	
ТТЭ — трансторакальная эхокардиография	
ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка	
ФП — фибрилляция предсердий	
ФР — фактор риска	
ХБП — хроническая болезнь почек	

1. Введение

В настоящих рекомендациях рассмотрены и обобщены все имеющиеся ко времени их написания данные по ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств. Целью данных рекомендаций является оказание помощи врачам в выборе наиболее оптимальной стратегии ведения больных в периоперационном периоде с учетом отдаленных исходов, а также соотношения пользы и риска выбранных методов диагностики и лечения. Рекомендации предназначены для использования в рутинной врачебной практике, однако окончательное решение, касающееся тактики ведения пациента, должно приниматься ответственным специалистом, с информированием и участием самого больного и ухаживающих за ним лиц, при необходимости.

За последнее время Европейским обществом кардиологов (ЕОК), Европейским обществом анестезиологов (ЕОА) и другими международными организациями было опубликовано значительное количество клинических рекомендаций по диагностике и лечению пациентов. В связи с тем, что такие руководства широко используются на практике, а также с целью информирования медицинского сообщества о причинах принятия тех или иных решений, ЕОК и ЕОА разработали критерии качества подготовки подобных документов, а также регламентирующие правила по их написанию и изданию (www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/pages/rules-writing.aspx). Настоящие рекомендации отражают официальную позицию ЕОК и ЕОА и подлежат в будущем регулярным обновлениям.

Авторы были приглашены ЕОК и ЕОА к работе над настоящими клиническими рекомендациями на основании их значительного опыта в ведении больных с данной патологией. Ряд авторов был занят критическим рассмотрением и обобщением результатов опубликованных исследований по диагностике, лечению, профилактике и реабилитации пациентов, в соответствии с имеющимися Методическими указаниями комитетов по разработке рекомендаций ЕОК и ЕОА (ESC Committee for Practice Guidelines, ESA Guidelines Committee), при этом особое внимание уделялось проблемам соотношения риска и пользы при применении определённых методов диагностики и лечения. Статистические данные по оценке эффективности терапии и исходам заболевания на популяционном уровне включались в отчеты при их наличии. Степень доказательности и сила основанных на ней рекомендаций классифицировалась на уровни по разработанной шкале (табл. 1 и 2).

Экспертами, принимавшими участие в оценке доказательной базы и написании рекомендаций, были представлены данные по их возможным конфликтам интересов. Эти формы опубликованы на сайте ЕОК (www.escardio.org/guidelines) и в даль-

нейшем будут обновляться, если у авторов во время или после написания и обновления рекомендаций появятся обстоятельства, требующие внесения изменений в данные формы. Финансирование работы экспертов по оценке доказательной базы и подготовке рекомендаций осуществлялось исключительно за счет средств ЕОК и ЕОА, без привлечения какой-либо поддержки со стороны фармацевтических и иных компаний, работающих в сфере здравоохранения.

Комитет по разработке клинических рекомендаций ЕОК является органом, ответственным за процесс создания, экспертной оценки и утверждения новых рекомендаций, подготовленных группами специалистов. Разработанные приглашенными экспертами рекомендации тщательно оцениваются, обсуждаются и рецензируются членами Комитета по разработке клинических рекомендаций ЕОК и соответствующих комитетов партнерских организаций, участвующих в проекте, а также внешними экспертами. После внесения необходимых исправлений и дополнений авторами документа и получения их согласия на публикацию, окончательная версия документа после одобрения Комитетов ЕОК и ЕОА публикуется одновременно в *European Heart Journal* и *European Journal of Anaesthesiology*. Настоящие Рекомендации прошли полный цикл оценки и тщательного обсуждения доказательной базы и имеющихся на момент публикации медицинских и научных данных.

Целью разработки рекомендаций, наряду с собственным интегрированием новейшей информации данных в одном документе, является подготовка образовательных программ и помощь во внедрении данных в клиническую практику. С этой целью были созданы сокращенные карманные версии рекомендаций, наборы слайдов, информационные буклеты и карты (для не специалистов в данной области), а также электронные версии и приложения для мобильных устройств. Так как эти версии являются сокращенными, при необходимости специалисты должны пользоваться полными версиями, имеющимися в открытом доступе на сайтах ЕОК и ЕОА. Национальным обществам кардиологов и анестезиологов рекомендуется перевести настоящий документ на национальные языки, одобрить их и разработать меры по их внедрению. Согласно существующим данным, внедрение рекомендаций на уровне национальных программ и тщательное практическое использование является важной мерой, способствующей улучшению качества ведения пациентов и исходов заболевания в целом.

Реальное внедрение клинических рекомендаций в рутинную практику медицинских учреждений должно верифицироваться путем проведения опросов, исследований и ведения национальных реги-

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

стров. Таким образом, будет достигнута преемственность между клиническими исследованиями, разработкой рекомендаций, их распространением и внедрением в медицинскую практику.

Врачам настоятельно рекомендуется широко применять данный документ при принятии решений относительно использования тех или иных методов диагностики, профилактики и лечения больных. Однако следует учитывать, что использование рекомендаций ни в коей мере не заменяет индивидуальной ответственности врача за принятие правильного решения и выбора оптимальной тактики лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента (такие решения при необходимости должны приниматься также с учетом мнения больного и/или его родственников или иных людей, ухаживающих за пациентом). Помимо этого, врач также несет ответственность за назначение препаратов и диагностических и лечебных процедур в строгом соответствии с правилами, действующими на момент их назначения.

2. Введение

2.1. Актуальность и распространенность проблемы

Настоящие рекомендации посвящены кардиологическому ведению пациентов, у которых существующее поражение сердца может привести к развитию осложнений при выполнении внесердечных операций. Риск возникновения таких осложнений зависит от состояния пациента перед хирургическим вмешательством, наличия сопутствующих заболеваний, а также от срочности, размера, типа и длительности оперативного вмешательства.

Сердечно-сосудистые осложнения (ССО), в частности, могут возникнуть у больных с ранее диагностированной или протекающей бессимптомно ишемической болезнью сердца (ИБС), дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), поражением клапанов сердца и нарушениями ритма при выполнении хирургических вмешательств, сопровождающихся длительными гемодинамическими или кардиальными нагрузками. Развитие периоперационной ишемии миокарда определяется двумя важнейшими механизмами: (1) несоответствием потребности миокарда в кислороде и возможностей его доставки вследствие атеросклеротического поражения коронарных артерий, которое может стать лимитирующим фактором кровоснабжения миокарда при возникающих в ходе операции колебаниях гемодинамики; (2) развитием острого коронарного синдрома (ОКС) при стресс-индуцированном повреждении покрышки нестабильной атеросклеротической бляшки в сочетании с воспалением стенки сосуда и изменениями сосудистого тонуса и системы гемостаза. Дисфункция ЛЖ и аритмии могут возникать вследствие различных причин в любом возрасте. Однако, в связи с тем, что распространенность как ИБС, так и поражений клапанов и аритмий с возрастом увеличивается, развитие кардиальных осложнений и связанный с ними риск смерти имеют место главным образом среди взрослых пациентов, которым проводятся крупные внесердечные операции.

Серьезность указанной проблемы в Европе следует оценивать, исходя из количества взрослых пациентов, которым проводятся обширные оперативные вмешательства, а также средних показателей риска возникновения кардиальных осложнений

в данной когорте больных. К сожалению, систематический сбор данных по количеству и видам ежегодно проводимых хирургических вмешательств, а также их исходов проводится только в 23-х европейских странах (41%) [1]. Ситуация усугубляется несогласованностью определений и понятий, а также проблемами качества и количества собираемой информации. Применение недавно разработанной стратегии моделирования, основанной на данных за 2004г по всему миру, позволило оценить, что обширные операции проводятся ежегодно у 4% всего населения земного шара [1]. Принимая во внимание, что население Европы составляет более 500 миллионов человек, приблизительное ежегодное количество обширных вмешательств можно оценить в 19 миллионов. Безусловно, большинство этих операций проводятся у пациентов, относящихся к группе минимального риска развития кардиальных осложнений. Тем не менее, у 30% больных имеются сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и, таким образом, ежегодно 5,7 миллионов операций в Европе проводятся у пациентов с повышенным риском развития кардиальных осложнений.

По всему миру развитие осложнений при внесердечных операциях составляет от 7 до 11%, при риске летального исхода от 0,8 до 1,5% [2]. Кардиальные осложнения составляют до 42% от всех возникающих осложнений [3]. Таким образом, экстраполируя вышеприведенные данные к странам Европейского Союза (ЕС), можно сделать вывод о том, что на территории ЕС ежегодно регистрируется, по меньшей мере, 167 тысяч случаев кардиальных осложнений при выполнении внесердечных хирургических вмешательств, из которых 19 тысяч являются угрожающими для жизни пациента.

2.2. Демографические сдвиги

В течение последующих 20-ти лет старение населения будет одним из основных факторов, влияющих на ведение хирургических пациентов. Согласно существующим оценкам, оперативные вмешательства у пожилых проводятся в четыре раза чаще, чем у остальных больных [4]. При этом в Европе, согласно предварительным оценкам, число пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении к 2020г, возрастет на 25%, а популяция пожилых людей увеличится вдвое. Таким образом, можно ожидать, что количество операций возрастет еще значительно, так как у пожилых пациентов они проводятся относительно чаще [5]. В США, согласно результатам общенационального исследования (United States National Hospital Discharge Survey), количество оперативных вмешательств увеличится во всех без исключения возрастных группах, при этом наиболее значительный рост ожидается у больных среднего и старшего

возраста. Результаты демографических исследований подтверждают, что среди хирургических больных преобладают пожилые пациенты с сопутствующей патологией [6]. Следует отметить, что, несмотря на общее снижение смертности от ССЗ, распространенность ИБС, сердечной недостаточности (СН) и сердечно-сосудистых факторов риска (ФР) (главным образом, сахарного диабета (СД)) имеет тенденцию к росту. Среди серьезных сопутствующих заболеваний, наблюдаемых у хирургических пациентов пожилого возраста, кардиологическая патология является наиболее распространенной [7]. Тем не менее, сам по себе пожилой возраст не относится к числу серьезных ФР; гораздо большее значение имеют срочность оперативного лечения и тяжелые заболевания сердца, легких и почек. Таким образом, этим заболеваниям должно придаваться большее значение при оценке риска хирургического вмешательства, чем возрасту как таковому.

2.3. Цель и структура рекомендаций

Данные рекомендации предназначены для врачей и других специалистов, которые непосредственно осуществляют пред-, интра- и послеоперационное ведение пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств.

Настоящие рекомендации являются официально одобренным руководством по стандартному периоперационному кардиологическому ведению больных, созданным на основе имеющейся доказательной базы. Руководство содержит рекомендации по практической поэтапной оценке пациентов, включающей клинические ФР и результаты диагностических тестов с акцентом на предстоящее хирургическое вмешательство. Такой подход позволяет провести индивидуальную оценку кардиального риска, назначение, при необходимости, медикаментозной терапии, проведение инвазивных коронарных вмешательств, а также выбор техники хирургической операции и анестезиологического пособия с целью оптимизации состояния пациента в до-, интра- и послеоперационном периоде.

По сравнению с ситуациями, не связанными с оперативными вмешательствами, в области внесердечной хирургии имеется гораздо меньше данных, полученных на основе рандомизированных клинических исследований (РКИ) (которые являются наиболее серьезной доказательной базой). В связи с этим, в вопросах специфических режимов и схем кардиологического ведения хирургических пациентов, по которым отсутствовали результаты клинических исследований, авторами использовались и экстраполировались данные, полученные в исследованиях консервативных пациентов, при этом делались аналогичные рекомендации, но с меньшим уровнем доказательности.

Таблица 3

Оценка риска хирургического вмешательства в зависимости от его вида^{a,b}

Низкий риск: <1%	Средний риск: 1-5%	Высокий риск: >5%
• Поверхностные хирургические вмешательства • Операции на молочной железе • Челюстно-лицевая хирургия • Операции на щитовидной железе • Глазная хирургия • Восстановительная хирургия • Операции на сонных артериях (при бессимптомном поражении): стентирование и эндартериозэктомия • Малые гинекологические операции • Малые ортопедические операции (например, менисэктомия) • Малые урологические операции (например, ТУР)	• Полостные операции: спленэктомия, холецистэктомия • Операции на сонных артериях (при наличии симптомов): стентирование и эндартериозэктомия • Ангиопластика периферических артерий • Эндоваскулярное лечение аневризм • Вмешательства на голове и шее • Обширные неврологические и ортопедические операции (например, на бедре либо позвоночнике) • Обширные урологические и гинекологические вмешательства • Трансплантация почки • Грудная хирургия небольшого объема	• Обширные вмешательства на аорте и крупных сосудах • Вмешательства на нижних конечностях (открытая реваскуляризация, ампутация либо тромбозмблэктомия) • Операции на двенадцатиперстной кишке и поджелудочной железе • Резекция печени либо операции на желчных протоках • Резекция пищевода • Операции при перфорации кишечника • Резекция надпочечников • Цистэктомия • Пульмонэктомия • Трансплантация легких или печени

Примечание: ^a — оценка риска представляет собой риск развития инфаркта миокарда либо смерти от сердечно-сосудистой патологии в течение 30 дней после операции, вне зависимости от наличия сопутствующей патологии, ^b — цитируется по Glance et al. [11], с изменениями.

Предоперационное ведение больных обычно координируется врачами-анестезиологами, специализирующимися в определенных отраслях хирургии. Многим пациентам со стабильными формами ССЗ хирургические вмешательства низкого или среднего уровня риска (табл. 3) могут быть выполнены без дополнительного предоперационного обследования. Для части пациентов требуется проведение оценки риска с привлечением специалистов-анестезиологов, кардиологов, хирургов и, если это необходимо, терапевтов, пульмонологов, гериатров [8]. К числу таких пациентов могут относиться:

— больные с существующими или подозреваемыми заболеваниями сердца (например, врожденные пороки сердца, нестабильные состояния или низкая функциональная способность), которые повышают риск проведения оперативного вмешательства;

— пациенты, у которых оптимизация медикаментозного лечения перед операцией позволит снизить частоту возможных осложнений предстоящего хирургического вмешательства низкого и среднего уровней риска;

— пациенты с существующими либо высоко вероятными заболеваниями сердца, которым предстоит выполнение операции высокого кардиального риска.

Данные клинические рекомендации направлены на улучшение исходов хирургических вмешательств и демонстрируют расширение возможностей эффективного периоперационного ведения указанных выше групп пациентов высокого риска. Помимо преимуществ, достигаемых в раннем послеоперационном периоде, применение рекомендаций будет полезным и в разработке долговременной стратегии лечения больных.

В связи с публикацией новых данных и значительным международным резонансом, который получили споры, связанные с клиническими исследованиями семейства DECREASE, EOK и EOA совместно с Американской Кардиологической Ассоциацией и Американским Кардиологическим Колледжем одновременно приступили к пересмотру соответствующих рекомендаций. Рабочие группы в обеих организациях независимо друг от друга провели анализ имеющейся доказательной базы и разработали свои рекомендации. После проведения независимого рецензирования, рабочие группы посчитали необходимым совместно обсудить вопросы, касающиеся применения бета-блокаторов, и другие связанные с этим проблемы. Все имевшиеся между двумя группами экспертов разногласия были определены и тщательно разъяснены в тексте. Во избежание возможных разночтений, большинство рекомендаций были согласованы; за исключением тех вопросов, по которым существуют серьезные различия в клинической практике в разных странах.

Внедрение настоящих рекомендаций должно сопровождаться мониторингом их влияния на периоперационные кардиальные исходы. Объективная оценка динамики исходов внесет значительный вклад в пересмотр и подготовку новых рекомендаций в будущем.

Рекомендации по предоперационной оценке

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Перед выполнением операций низкого и среднего риска анестезиолог может рассмотреть возможность проведения оценки кардиологического риска и медикаментозной коррекции у определенных пациентов с кардиологической патологией.	IIb	B	

Перед выполнением внесердечных операций высокого риска у пациентов с диагностированной либо весьма вероятной сердечно-сосудистой патологией должна быть рассмотрена возможность проведения оценки кардиологического риска с привлечением консилиума врачей различных специальностей.	IIa	B	8
--	-----	---	---

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

3. Предоперационная оценка

3.1. Риск развития кардиальных осложнений в хирургии

Риск кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств зависит от факторов, связанных с состоянием пациента, а также от вида хирургического вмешательства и обстоятельств, при которых оно было проведено [9]. К числу хирургических ФР относятся экстренность операции, степень ее инвазивности, тип и длительность вмешательства, а также изменения температуры тела, объем кровопотери и изменение баланса жидкости [5]. Каждое хирургическое вмешательство сопровождается стрессовым ответом организма на повреждение тканей, который регулируется нейро-гуморальными факторами и может вызвать дисбаланс вегетативной нервной системы. Изменение объема внутрисосудистой жидкости в ходе операции также усиливает стресс, который, в свою очередь, повышает потребность миокарда в кислороде. Хирургическое вмешательство также приводит к изменениям в системе свертывания крови, повышению тромбогенной активности, что потенциально может привести к развитию коронарного тромбоза. Степень и выраженность всех вышеуказанных изменений находится в прямой зависимости от степени инвазивности и длительности операции. Такие изменения, в совокупности с положением пациента, изменениями температуры тела, кровопотерей и особенностями анестезиологического пособия, могут привести к нарушениям гемодинамики и развитию ишемии миокарда и СН. Общая, местная либо нейроаксиальная анестезия различаются по выраженности вызываемой ими стрессовой реакции при оперативном вмешательстве. Применение менее инвазивных типов анестезии может снизить показатели ранней смертности и уменьшить количество осложнений у пациентов со средним и высоким кардиологическим риском [10]. Хотя ФР, связанные с состоянием пациента, играют более значительную роль при оценке кардиологического риска по сравнению с хирургическими факторами, роль последних, в том числе вида операции, также нельзя недооценивать [9].

По степени кардиологического риска, хирургические вмешательства (включая открытые и эндоваску-

лярные) могут быть разделены на операции низкой, средней и высокой степени риска в зависимости от частоты возникновения кардиальных осложнений (<1%, 1-5%, >5%, соответственно) в течение 30 дней после вмешательства (табл. 3).

Необходимость и значимость предоперационной оценки риска зависит также от того, является ли операция экстренной или плановой. В случае экстренных хирургических вмешательств, например по поводу диссекции аневризмы брюшной аорты, тяжелой травмы или перфорации внутренних органов, оценка риска никак не влияет на течение или исход самой операции, однако может играть роль при выборе тактики ведения больного в интра- и раннем послеоперационном периоде. При выполнении срочных (но не экстренных) операций, например шунтирования по поводу острой ишемии конечности, или хирургического лечения острой кишечной непроходимости, риск смерти и развития тяжелых осложнений, связанных с основным заболеванием при отсутствии хирургического лечения могут перевесить потенциальный риск кардиальных осложнений предполагаемой операции. В подобных случаях предварительная кардиологическая оценка пациента не изменит решения о ее проведении, однако позволит оптимизировать периоперационное ведение больного с целью снижения риска возможных кардиальных осложнений. В ряде случаев, оценка кардиологического риска может влиять на выбор типа хирургического вмешательства в пользу менее инвазивного (например, периферическая ангиопластика вместо бедренно-подколенного шунтирования, либо экстраанатомическая реконструкция вместо открытого вмешательства на аорте), даже если такие изменения могут ухудшать отдаленные результаты хирургического лечения. Наконец, при некоторых обстоятельствах, оценка кардиологического риска (в частности, вероятности возникновения периоперационных кардиальных осложнений и их влияния на выживаемость) может изменить само решение о проведении хирургического вмешательства, что справедливо, например, для некоторых превентивных операций, в частности, по коррекции небольших артериальных аневризм либо бессимптомно протекающих стенозов сонных артерий. В таких случаях ожидаемая продолжительность жизни пациента и риск оперативного вмешательства являются важнейшими факторами, определяющими потенциальную пользу хирургического лечения.

3.2. Вид хирургического вмешательства

В целом, эндоскопические и эндоваскулярные вмешательства характеризуются более коротким восстановительным периодом, меньшей длительностью пребывания в стационаре и реже возникающими осложнениями [12]. Следует иметь в виду,

однако, что в РКИ, в которых сравнивались лапароскопические и иные техники выполнения операций, не участвовали пожилые пациенты, пациенты в тяжелом состоянии и нуждающиеся в экстренной хирургической помощи. Согласно данным одного из РКИ, в котором сравнивались результаты лапароскопических и открытых операций холецистэктомии, не было выявлено различий в скорости выздоровления, длительности госпитализации, выраженности болевого синдрома и частоте повторных госпитализаций [13].

Огромное количество хирургических манипуляций, проводимых в бесчисленном разнообразии контекстов, серьезно затрудняет оценку риска кардиальных осложнений применительно к каждой конкретной процедуре. При рассмотрении возможности выполнения менее инвазивного (эндоваскулярного или эндоскопического) хирургического вмешательства в качестве альтернативы открытой операции всегда следует принимать во внимание потенциальный компромисс между благоприятными краткосрочными исходами в связи с меньшим количеством осложнений и степенью эффективности результатов лечения в средне- и долгосрочной перспективе.

3.2.1. Преимущества и недостатки открытых и эндоваскулярных сосудистых вмешательств

Сосудистые хирургические вмешательства представляют особый интерес не только потому, что сопровождаются наиболее высоким риском возникновения кардиальных осложнений, но также и потому, что согласно результатам многих исследований этот риск может быть снижен при правильном периоперационном ведении пациента [14]. Открытые операции на аорте и бедренно-подколенном сегменте следует считать процедурами высокого риска. Несмотря на меньшую обширность хирургической травмы, уровень кардиологического риска при реваскуляризации бедренных артерий равен либо даже превышает таковой при выполнении операций на аорте, что объясняется более высокой распространенностью СД, заболеваний почек и ИБС в этой группе пациентов, а также их более пожилым возрастом. С этим же связан и возможный периоперационный риск ангиопластики периферических артерий, которым, несмотря на минимальную инвазивность данной процедуры, также нельзя пренебрегать.

Эндоваскулярное лечение аневризм брюшной аорты в целом характеризуется более низкими показателями смертности и осложнений по сравнению с открытыми операциями. Это преимущество, однако, со временем нивелируется в связи с большей частотой графт-ассоциированных осложнений и необходимостью повторных операций у пациентов, перенесших эндопротезирование аорты. Поэтому

уровень отдаленной смертности, непосредственно связанной с аневризмой брюшной аорты, и общей летальности в группах пациентов, перенесших открытое или эндоваскулярное вмешательство, не различается [15-17].

Мета-анализ исследований по оценке открытых и чрескожных эндоваскулярных вмешательств на артериях бедренно-подколенного сегмента, выявил, что операции шунтирования артерий сопровождались большим количеством осложнений в течение 30-днев после вмешательства (ОШ 2,93; 95% ДИ 1,34-6,41), но меньшим числом технических неудач по сравнению с эндоваскулярными процедурами, при этом уровни 30-дневной смертности были одинаковы. Однако, в течение последующих четырех лет, лучшие показатели выживаемости в целом и выживаемости без ампутации конечности наблюдались в группе больных, перенесших шунтирование [18]. Таким образом, при определении способа хирургического лечения требуется принимать во внимание множество факторов. Эндоваскулярное вмешательство может быть методом выбора у пациентов с серьезными сопутствующими заболеваниями, в том время как шунтирование может быть выбрано в качестве основного метода лечения у более сохранных пациентов с большей ожидаемой продолжительностью жизни [19].

Стентирование сонных артерий является достаточно привлекательной и менее инвазивной альтернативой операции каротидной эндартерэктомии (КЭ). Тем не менее, несмотря на то, что стентирование позволяет снизить частоту развития периоперационного инфаркта миокарда (ИМ) и повреждения черепно-мозговых нервов, вероятность инсульта и смерти в течение 30-днев после такой операции выше, чем при КЭ, особенно при симптомном поражении сонных артерий, а также у пожилых пациентов (за счет увеличения риска развития неинвалидирующего инсульта во время операции) [20-21]. Преимущества проведения реваскуляризации сонных артерий особенно очевидны в группах больных, недавно (менее 3-х месяцев назад) перенесших преходящее нарушение мозгового кровообращения либо инсульт, и со стенозом бифуркации сонной артерии, превышающим 60% [22]. Напротив, у пациентов без неврологических симптомов преимущества реваскуляризации по сравнению с назначением современной медикаментозной терапии неясны, за исключением больных со степенью стеноза более 80% и ожидаемой продолжительностью жизни более 5-ти лет [21]. При выборе между стентированием и КЭ необходимо также учитывать опыт специалиста по проведению подобных операций, анатомические характеристики ветвей дуги аорты, анатомические особенности шеи и сопутствующие заболевания пациента [21-23].

3.2.2. Сравнительная характеристика открытых и лапароскопических или торакоскопических операций

По сравнению с открытыми операциями, лапароскопические вмешательства менее травматичны для тканей и реже вызывают парез кишечника, что уменьшает болевые ощущения, улучшает дыхательную функцию, значительно уменьшает количество осложнений со стороны брюшной стенки и минимизирует дисбаланс внутрисосудистой жидкости, связанный с нарушением моторики кишечника [24]. Однако, пневмоперитонеум, неизбежный при данных операциях, вызывает увеличение внутрибрюшного давления и, как следствие — уменьшение венозного оттока. Повышение давления в брюшной полости и последующая абсорбция газа приводят к типичным физиологическим последствиям. В то время как сохраненные пациенты, находящиеся на искусственной вентиляции легких, обычно хорошо переносят пневмоперитонеум, ослабленные больные с сердечно-сосудистой патологией, либо пациенты с избыточным весом могут испытывать серьезные проблемы [25]. Результатом пневмоперитонеума и пребывания в положении Тренделенбурга является повышение среднего артериального давления (АД), центрального венозного давления, среднего давления в легочной артерии, давления заклинивания легочных капилляров и общего периферического сосудистого сопротивления, ухудшающих функцию сердца [26, 27]. Таким образом, риск кардиальных осложнений у пациентов с СН при проведении лапароскопических операций не меньше такового при проведении открытых операций, и оценка риска должна проводиться одинаково для обеих техник вмешательства. Это особенно важно учитывать не только у больных, направленных на хирургическое лечение по поводу тяжелого ожирения, но и у других групп пациентов, всегда помня о том, что всякую лапароскопическую операцию может быть необходимо продолжить как открытую [28, 29]. В краткосрочной перспективе статистика исходов лапароскопических операций, как правило, более благоприятна по сравнению с таковой при открытых операциях, однако это зависит также от типа вмешательства, опыта хирурга и количества операций, выполняемых в конкретном лечебном учреждении. Сравнительный анализ кардиальных осложнений проводился лишь в нескольких исследованиях [30–32]. Преимущества лапароскопических операций, в том числе сокращение продолжительности пребывания в стационаре, уменьшение кровопотери, более быстрое восстановление функции кишечника, а также сниженный риск послеоперационных пневмоний, инфицирования раны и кардиальных осложнений, по-видимому, в большей степени проявляются у пожилых пациентов.

Данные по торакоскопическим операциям с видеоподдержкой (video-assisted thoracic surgery) весьма

скудны, при этом полностью отсутствуют результаты масштабных РКИ, в которых проводилось бы сравнение исходов таких вмешательств с открытыми операциями на грудной клетке. Лишь в одном исследовании, в котором использовался многопараметрический метод статистики — отбор подобного по вероятности/склонности (propensity score matching), было показано, что выполнение торакоскопической лобэктомии с видеоподдержкой значительно снижает общую периоперационную частоту осложнений, риск развития пневмонии и предсердных аритмий, при этом уровни смертности при обоих типах операций были приблизительно одинаковы [34].

Рекомендации по выбору хирургической техники и ее влияние на риск кардиальных осложнений

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рекомендуется проведение предоперационной оценки риска у пациентов независимо от предстоящего типа хирургического вмешательства (лапароскопическая или открытая операция). ^д	I	C	26, 27, 35
У пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты диаметром ≥ 55 мм, у которых анатомически выполнимо эндоваскулярное хирургическое вмешательство, рекомендуется выполнение либо эндоваскулярной, либо открытой операции протезирования аорты, если хирургический риск находится в приемлемых границах.	I	A	15–17
У бессимптомных пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты, у которых невозможно выполнение открытой операции, может быть рассмотрена возможность выполнения эндоваскулярного протезирования аорты на фоне оптимальной медикаментозной терапии.	IIb	B	15, 35
У пациентов с поражением артерий нижних конечностей, требующим реваскуляризации, наилучшая стратегия ведения должна быть определена консилиумом специалистов с учетом анатомических особенностей, сопутствующих заболеваний, опыта хирурга и наличия технических возможностей.	IIa	B	18

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^д — так как воздействие на сердечно-сосудистую систему при лапароскопических операциях сходно с таковым при открытых хирургических вмешательствах.

3.3. Функциональное состояние

Оценка функционального состояния является ключевым этапом предоперационной оценки риска и измеряется в метаболических эквивалентах (МЕТ). 1 МЕТ равен базовой метаболической потребности в кислороде в покое. Способом объективной оценки функционального состояния является проведение

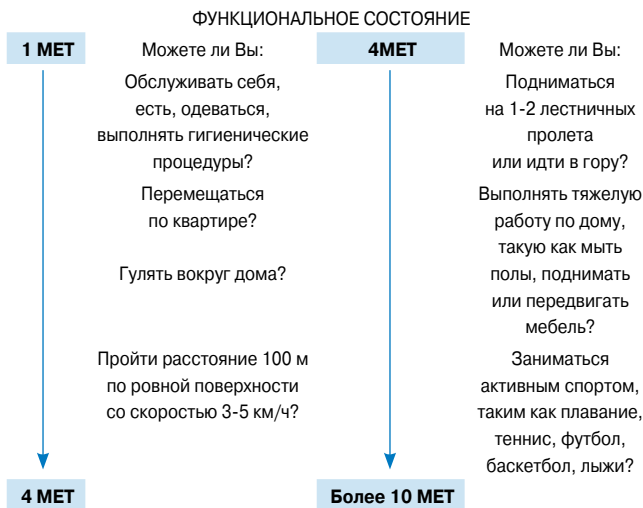


Рис. 1. Примерная оценка энергетических затрат при различном уровне физической активности [36, 37].

Сокращение: MET — метаболический эквивалент.

нагрузочных тестов. Если тестирование невозможно, функциональное состояние может быть приблизительно оценено в зависимости от переносимости физических нагрузок. Например, подъем на два лестничных пролета примерно соответствует нагрузке 4 MET, а занятия спортом, например плавание, более 10 MET (рис. 1).

Неспособность подняться на два лестничных пролета или пробежать короткую дистанцию (<4 MET) свидетельствует о плохом функциональном состоянии и повышенном риске послеоперационных кардиальных осложнений. Было показано, что в торакальной хирургии сниженное функциональное состояние ассоциировалось со значительным увеличением послеоперационной смертности (ОР 18,7; 95% ДИ 5,9-59,0). Тем не менее, при выполнении других внесердечных хирургических вмешательств сниженное функциональное состояние не приводило к увеличению послеоперационной летальности (ОР 0,47; 95% ДИ 0,09-2,5) [38]. Скорее всего, это объясняется прямой связью функционального состояния с дыхательной функцией и важнейшей ролью последней в прогнозировании уровня смертности и исходов торакальных хирургических вмешательств. Эти данные нашли свое подтверждение в ходе исследования 5939 пациентов, у которых проводились внесердечные операции. При этом, выраженное в MET функциональное состояние лишь в незначительной степени ассоциировалось с риском послеоперационных кардиальных осложнений или смерти [39]. Важно отметить, что у пациентов с хорошим функциональным состоянием прогноз всегда также благоприятный, даже при наличии стабильной ИБС либо ФР [40]; напротив, если функциональное состояние снижено или его невозможно оценить, наличие и число

ФР будут играть решающую роль в предоперационной стратификации риска и периоперационном ведении больного.

3.4. Индексы оценки риска

Существуют две основные причины, по которым эффективные стратегии, направленные на снижение риска периоперационных кардиальных осложнений, должны обязательно включать в себя определение состояния сердца с учетом анамнеза перед оперативным вмешательством. Во-первых, пациенты, у которых по результатам тщательно проведенной оценки риск кардиальных осложнений признан невысоким, могут быть безотлагательно прооперированы, так как в этом случае попытки снижения риска вряд ли приведут к существенным результатам. Во-вторых, медикаментозная терапия, направленная на уменьшение кардиального риска, является наиболее эффективной именно у больных с высоким риском развития ССО. Использование неинвазивных методов визуализации сердца является важным дополнительным методом оценки; однако применение этих технологий рекомендуется главным образом в том случае, если результаты обследования потенциально повлияют на тактику ведения пациента. Без сомнения, интенсивность предоперационной оценки риска должна определяться индивидуально с учетом состояния пациента и срочности операции. В экстренных ситуациях приходится действовать в рамках обстоятельств; тем не менее, в большинстве случаев удастся использовать системный подход, основанный, прежде всего, на изучении клинических особенностей, типа предстоящей операции и, если необходимо, на результатах электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, лабораторных тестов и иных неинвазивных процедур.

За последние 30 лет были разработаны разнообразные системы индексирования риска, основанные на многофакторном анализе клинических наблюдений. Эти системы устанавливают взаимосвязь между клиническими данными и частотой периоперационных кардиальных осложнений и смерти от сердечных причин. Наиболее известные индексы были предложены Goldman et al (1977) [41], Detsky et al (1986) [42] и Lee et al (1999) [43].

Представляя, по сути, лишь приблизительные оценки, такие устаревшие индексы, тем не менее, могли помочь клиницисту оценить необходимость дальнейшего уточнения функционального состояния, назначения медикаментозной терапии и проведения оценки риска развития неблагоприятных кардиальных событий. Индекс Lee, так называемый модифицированный индекс для оценки кардиального риска, представляющий собой переработку индекса Goldman, был предложен для прогнозирования риска развития ИМ, отека легких, фибрилляции желудочков или остановки сердца, и развития полной

атриовентрикулярной блокады. В индексе использовались шесть показателей, включая тип предстоящей операции, наличие ИБС, СН, цереброваскулярных заболеваний, потребность в инсулинотерапии перед операцией и показатели креатинина >170 мкмоль/л (2,0 мг/дл). В свое время индекс считался лучшим методом оценки риска кардиальных осложнений у пациентов перед проведением внесердечных хирургических вмешательств.

Тем не менее, все описанные выше индексы были разработаны достаточно давно. Естественно, что в них не учтены все накопленные к настоящему моменту данные по лечению ИБС, анестезиологическому обеспечению, а также в целом по выполнению внесердечных операций и периоперационному ведению пациентов. Недавно была предложена новая модель прогнозирования интра- и послеоперационного риска развития ИМ и остановки сердца Американским Хирургическим Колледжем на основании базы данных Национальной программы улучшения качества в хирургии (National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) [44]. Модель была разработана при использовании данных 2007г, полученных из 180 больниц, и в дальнейшем уточнена с помощью массива данных 2008г, который (как и массив 2007г) включал характеристики более чем 200000 пациентов. Основным анализируемым исходом в данной модели являлось развитие ИМ либо остановки сердца во время операции или течение 30 дней с момента выполнения хирургического вмешательства. В модели было найдено 5 прогностических признаков периоперационного развития ИМ и остановки сердца: вид проводимой операции, функциональное состояние, уровень креатинина более 130 мкмоль/л (1,5 мг/дл), возраст пациента и класс, к которому относится пациент по классификации Американского Общества Анестезиологов (ASA) (Класс I — практически здоровые люди; Класс II — пациенты с нетяжелым системным заболеванием; Класс III — пациенты, страдающие тяжелым системным заболеванием, однако не приводящим к инвалидности; Класс IV — пациенты с инвалидизирующим системным заболеванием, представляющим постоянную угрозу жизни; Класс V — пациенты в критическом состоянии, у которых летальный исход может наступить в течение последующих 24 часов). Модель представлена в виде калькулятора, который доступен в интернете (<http://www.surgicalriskcalculator.com/miorcardiacarrest>) и удобен для использования в клинике либо у постели больного в любое время, предоставляя врачу точный способ оценки риска. В отличие от других индексов, в которых расчет риска производился в баллах, в данной модели на основании индивидуализированного анализа риска рассчитывается вероятность развития остановки сердца либо ИМ.

Качество прогнозирования кардиальных осложнений с использованием данной модели существенно выше, чем при использовании индекса Lee. Несколько худшими оказываются результаты использования описанного калькулятора у пациентов с сосудистым поражением, однако и в этом случае результаты применения модели NSQIP лучше индекса Lee. Следует отметить, однако, что модель NSQIP нельзя использовать для прогнозирования развития таких клинически важных осложнений, как отек легких и полная атриовентрикулярная блокада, — эти данные не учитывались в базах, на основе которых была разработана данная модель. Напротив, индекс Lee, наряду с оценкой риска ИМ и смерти, может использоваться и для оценки риска развития отека легких и атриовентрикулярной блокады (<http://www.mdcalc.com/revised-cardiac-riskindex-for-pre-operative-risk>).

Недавно опубликованный систематический обзор результатов 24 публикаций на основе данных более чем 790 тысяч пациентов показал, что индекс Lee удовлетворительно классифицирует пациентов по группам высокого и низкого кардиального риска при проведении разных внесердечных вмешательств, однако результаты его использования для оценки периоперационного риска в сосудистой хирургии и для прогнозирования риска смерти были существенно хуже [45]. Таким образом, можно сделать вывод, что индекс Lee и модель NSQIP взаимно дополняют друг друга в различных областях, и их использование может помочь врачу в процессе принятия решения.

Использование моделей прогнозирования рисков не является единственным решением проблемы. Полученные с их помощью данные должны рассматриваться в общем контексте диагностического процесса и могут учитываться врачом наряду с более традиционными методами диагностики.

3.5. Биомаркеры

Биологическими маркерами, или сокращенно биомаркерами, называются определенные объективно измеряемые показатели, служащие индикаторами биологических процессов. В контексте периоперационного ведения больного, основными группами биомаркеров являются маркеры ишемии миокарда и его повреждения, маркеры воспаления и показатели функции левого желудочка (ЛЖ). Сердечные тропонины Т и I (сTnT и сTnI, соответственно) являются надежными биомаркерами развития ИМ, поскольку они характеризуются хорошей чувствительностью и тканевой избирательностью [46]. Прогностическая информация, которую предоставляют эти молекулы, независима от других известных кардиальных ФР (таких как изменения сегмента ST и функция ЛЖ) и взаимно дополняет

их. По-видимому, сTnT и сTnI имеют одинаковое прогностическое значение при ОКС как при наличии, так и в отсутствие почечной недостаточности. Накопленные данные свидетельствуют о том, что даже незначительное повышение уровня сTnT в периоперационном периоде указывает на клинически значимые повреждения миокарда с ухудшением прогноза и исхода заболевания [47–49]. Разработка новых биомаркеров, включая высокочувствительные тропонины, должна привести к дальнейшему улучшению качества оценки состояния миокарда [48]. Таким образом, у пациентов высокого риска перед проведением обширных хирургических вмешательств, а также в течение 48–72 часов после окончания операции, рекомендуется исследовать уровень тропонинов [3]. Следует всегда помнить, что повышение уровня тропонинов может наблюдаться и при многих других заболеваниях; диагноз ИМ без подъема сегмента ST никогда не должен ставиться на основании одного лишь повышения уровня тропонинов.

Исследование маркеров воспаления может использоваться перед оперативным вмешательством для выявления пациентов с нестабильными бляшками в коронарных артериях; тем не менее, в хирургической практике на сегодняшний день отсутствуют данные о роли биомаркеров воспаления в снижении риска развития кардиальных осложнений.

Мозговой натрийуретический пептид В-типа (BNP) и его N-терминальный фрагмент (NT-proBNP) образуются в кардиомиоцитах в ответ на напряжение стенки сердца и растяжение миокарда. Их выработка может происходить на любом этапе развития СН, независимо от наличия или отсутствия ишемии. Уровни BNP и NT-proBNP в плазме крови в настоящее время считаются важными прогностическими признаками при различных ССЗ в терапевтической практике [50]. Кроме того, показатели BNP и NT-proBNP имеют значение для прогнозирования отдаленной смертности и кардиальных осложнений в послеоперационном периоде обширных внесердечных вмешательств [51–53].

К настоящему времени практически отсутствуют сведения по предоперационной прогностической ценности биомаркеров, полученные в результате проспективных контролируемых РКИ. На основе имеющихся данных, исследование уровней биомаркеров в сыворотке крови перед проведением внесердечных хирургических вмешательств не может быть предложено для внедрения в рутинную практику, однако такое исследование может быть проведено у пациентов, относящихся к группе высокого риска ($\text{MET} \leq 4$ либо значения модифицированного индекса кардиального риска >1 при проведении операций на сосудах и >2 при других внесердечных вмешательствах).

Рекомендации по стратификации риска кардиальных осложнений

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рекомендуется использование клинических индексов риска для периоперационной стратификации риска.	I	B	43, 44
Рекомендуется использование модели NSQIP или индекса Lee для периоперационной стратификации риска кардиальных осложнений.	I	B	43, 44, 54
Может быть рассмотрена возможность исследования уровней сердечных тропонинов у пациентов высокого периоперационного риска как перед, так и в течение 48–72 часов после обширного хирургического вмешательства.	IIb	B	3, 48, 49
Может быть рассмотрено исследование уровней BNP и NT-proBNP с целью получения независимой прогностической информации о риске периоперационных и отдаленных кардиальных осложнений у пациентов высокого риска.	IIb	B	52, 53, 55
Не рекомендуется рутинное исследование уровней биомаркеров для стратификации риска и профилактики кардиальных осложнений.	III	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: BNP — мозговой натрийуретический пептид В-типа, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида В-типа, NSQIP — Национальная программа улучшения качества в хирургии (National Surgical Quality Improvement Program).

3.6. Неинвазивные методы диагностики

Основной целью неинвазивной предоперационной диагностики является получение данных относительно трех важнейших прогностических маркеров неблагоприятных послеоперационных кардиальных событий: дисфункции ЛЖ, ишемии миокарда и патологии клапанов сердца. Функция ЛЖ изучается в покое с помощью различных методов. С целью выявления ишемии миокарда проводятся нагрузочные тесты с ЭКГ-контролем или с применением эхокардиографии и других визуализирующих методик. Рутинное проведение рентгенологического исследования грудной клетки не рекомендуется, если к этому не имеется особых показаний. В целом, диагностический алгоритм стратификации риска развития дисфункции ЛЖ и ишемии миокарда должен быть аналогичным таковому, применяемому в терапевтической практике у больных с установленной либо подозреваемой ИБС [56]. Проведение неинвазивного тестирования рекомендуется не только у больных, которым показано выполнение коронарной реваскуляризации, но также и на этапах предварительного консультирования и определения стратегии периоперационного ведения пациента, включая выбор конкретного вида внесердечного хирургического вмешательства, техники анестезиологического пособия, а также для долгосрочного прогнозирования.

3.6.1. Неинвазивные методы диагностики заболеваний сердца

3.6.1.1. Электрокардиография

ЭКГ в двенадцати отведениях является обычной традиционной частью предоперационного обследования и оценки риска ССО у пациентов перед внесердечными вмешательствами. У больных с ИБС, ЭКГ является весьма информативным методом прогнозирования отдаленных исходов операции, вне зависимости от клинической симптоматики и наличия периоперационной ишемии миокарда [57]. Следует иметь в виду, однако, что ЭКГ может оставаться нормальной или иметь лишь неспецифические изменения даже у пациентов с ишемией или ИМ.

Рекомендации по рутинному выполнению ЭКГ перед операцией

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Выполнение ЭКГ рекомендовано у пациентов с факторами риска ^д перед проведением операций промежуточного или высокого риска.	I	C	57
ЭКГ может быть назначена пациентам с факторами риска перед проведением операций низкого риска.	IIb	C	
ЭКГ может быть назначена пациентам старше 65 лет без факторов риска перед проведением операций промежуточного риска.	IIb	C	
Рутинное выполнение ЭКГ не рекомендуется у пациентов без факторов риска перед проведением операций низкого риска.	III	B	71

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^д — клинические факторы риска (табл. 4).

Сокращение: ЭКГ — электрокардиография.

3.6.1.2. Оценка функции ЛЖ

Оценка функции ЛЖ в покое перед выполнением внесердечного хирургического вмешательства может проводиться различными методами, включая радионуклидную вентрикулографию, однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (КТ), эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию (МРТ) и мультиспиральную КТ. Все эти методы обеспечивают примерно одинаковый уровень точности исследования. Эхокардиография является наиболее широко распространенным и универсальным методом изучения функции ЛЖ. И хотя ЭхоКГ не рекомендована для рутинной предоперационной оценки функции ЛЖ, она может быть использована у асимптомных пациентов перед выполнением хирургических вмешательств высокого риска [58]. Существующие до операции систолическая дисфункция ЛЖ, умеренная или тяжелая митральная регургитация, а также повышенные градиенты давления на аорталь-

Таблица 4

Клинические факторы риска согласно модифицированному индексу кардиального риска [43]

• Ишемическая болезнь сердца (стенокардия и/или инфаркт миокарда ¹ в анамнезе)
• Сердечная недостаточность
• Инсульт или транзиторная ишемическая атака
• Нарушение функции почек (содержание креатинина сыворотки крови >170 мкмоль/л или 2 мг/дл, либо клиренс креатинина <60 мл/мин/1,73 м ²)
• Сахарный диабет, требующий назначения инсулинотерапии

Примечание: ¹ — согласно универсальному определению инфаркта миокарда [49].

ном клапане являются важными прогностическими факторами серьезных кардиальных осложнений [59]. Тем не менее, прогностическая значимость исследования функции ЛЖ перед хирургическим вмешательством относительно невелика, что скорее всего связано с ограниченными возможностями метода в диагностике ИБС, которая может остаться незамеченной даже при значительной выраженности процесса.

Рекомендации по проведению ЭхоКГ у асимптомных пациентов без признаков заболеваний сердца и патологических изменений на ЭКГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
ЭхоКГ в покое может проводиться у пациентов, которым предстоит выполнение хирургического вмешательства высокого риска.	IIb	C
Рутинное проведение ЭхоКГ не рекомендуется у пациентов перед выполнением хирургических вмешательств промежуточного и низкого риска.	III	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

3.6.2. Неинвазивные методы диагностики ИБС

Проведение тредмил-теста или велоэргометрии позволяет оценить функциональное состояние, динамику артериального давления и изменений ЧСС и выявить ишемию миокарда по изменениям сегмента ST. Точность данных методов диагностики ишемии значительно варьирует в различных исследованиях [56]. Стратификация риска с использованием нагрузочных тестов невозможна у пациентов, плохо переносящих физические нагрузки, так как они не могут достичь целевых показателей ЧСС. Помимо этого, наблюдаемые у некоторых пациентов изменения сегмента ST в покое (особенно в отведениях V5 и V6) затрудняют интерпретацию результатов нагрузочной ЭКГ. Различная степень тяжести выявленных ишемических изменений по результатам нагрузочных тестов имеет большую прогностическую ценность и непосредственно связана с возможным исходом операции: например, возникновение ишемии уже при низком уровне физической нагрузки свидетельствует о высоком риске возникновения пери-

операционных кардиальных осложнений и неблагоприятных отдаленных кардиальных событий. Напротив, позднее возникновение ишемических явлений при интенсивной нагрузке свидетельствует лишь о незначительном увеличении риска по сравнению с полностью нормальными результатами теста. У пациентов, плохо переносящих физические нагрузки, методами выбора для диагностики ИБС являются стресс-эхокардиография или сцинтиграфическая оценка перфузии миокарда на фоне фармакологической нагрузки. Стресс-фактором в этом случае является введение ряда фармакологических препаратов (дипиридамола, аденозина или добутамина).

Большое значение визуализации перфузии миокарда в периоперационной оценке риска к настоящему времени хорошо известно. Исследование проводится как в покое, так и на фоне нагрузки, с целью выявления обратимых дефектов (свидетельствующих о выявлении ишемизированных участков миокарда) либо устойчивых дефектов (свидетельствующих о наличии рубцовой ткани или участков нежизнеспособного миокарда).

Прогностическое значение выраженности ишемии миокарда, выявляемой с помощью полуколичественных методов визуализации перфузии миокарда на фоне введения дипиридамола, было изучено в мета-анализе [60], включавшем в себя материалы девяти публикаций. Всего в исследованиях участвовали 1179 пациентов, которым проводились сосудистые хирургические вмешательства; при этом частота кардиальных осложнений в течение 30-ти дней после операции составила 7%. Конечными точками исследования были периоперационная смертность от сердечных причин и частота развития ИМ. Было выявлено, что обратимая ишемия, охватывающая менее 20% объема миокарда ЛЖ, не ассоциировалась с повышенным риском периоперационных кардиальных осложнений. Увеличение распространенности транзиторной ишемии миокарда (ТИА) до 50% ассоциировалось с более высокой степенью риска.

В другом мета-анализе были рассмотрены результаты десяти исследований, проведенных в 1985-1994гг, в которых больным перед сосудистыми хирургическими вмешательствами проводилась сцинтиграфия миокарда с таллием-201 и фармакологической нагрузкой дипиридамолом [61]. 30-дневная послеоперационная смертность или развитие нелетального ИМ наблюдалось у 1% пациентов с нормальными результатами теста, 7% пациентов с устойчивыми и 9% пациентов с обратимыми дефектами перфузии по результатам сцинтиграфии миокарда с таллием-201. Более того, в трех исследованиях применялась полуколичественная оценка риска, согласно которой у больных с двумя и более обратимыми дефектами наблюдалась более высокая частота кардиальных осложнений.

Следует отметить, что в последних исследованиях наблюдается тенденция к снижению положительной прогностической значимости обратимых дефектов перфузии миокарда в оценке периоперационного риска смерти или ИМ. Вероятнее всего, это связано с изменениями в периоперационном ведении больных и улучшением хирургической техники. Однако, прогноз при получении нормальных результатов оценки перфузии миокарда с использованием изотопов остается очень хорошим, что связано с высокой чувствительностью данного метода визуализации.

Стресс-эхокардиография с физической или фармакологической нагрузкой с добутамином или дипиридамолом является широко распространенным методом предоперационной оценки риска развития кардиальных осложнений. В ходе эхокардиографического исследования может быть получена информация о функции ЛЖ в покое, патологии клапанов сердца, а также о наличии стресс-индуцированной ишемии миокарда [62]. В одном из исследований, включавшем 530 пациентов, изучалась прогностическая значимость стресс-ЭхоКГ с добутамином в оценке кардиального риска при внесосудистой хирургии [63]. Статистически значимыми предикторами послеоперационных кардиальных осложнений, установленными в ходе многофакторного анализа, оказались наличие СН в анамнезе (ОШ 4,7; 95% ДИ 1,6-14,0) и порог ишемии <60% от максимальной (в зависимости от возраста) частоты сердечных сокращений (ОШ 7,0; 95% ДИ 2,8-17,6). Необходимо помнить, что стресс-ЭхоКГ имеет ряд ограничений: ее нельзя назначать пациентам с тяжелыми нарушениями ритма, выраженной артериальной гипертензией (АГ), при сопутствующей крупной аневризме аорты с пристеночным тромбозом, а также при гипотонии.

В целом, стресс-эхокардиография имеет высокую отрицательную прогностическую ценность, и ее отрицательные результаты, как правило, свидетельствуют о низком риске развития кардиальных осложнений у хирургических пациентов. Прогностическая ценность положительных результатов стресс-эхокардиографии, однако, относительно низкая (25-40%); это означает, что даже при выявлении нарушений региональной сократимости ЛЖ риск возможных послеоперационных кардиальных осложнений остается невысоким.

Отрицательные результаты стресс-ЭхоКГ с добутамином, проведенной перед плановыми хирургическими вмешательствами на аорте, не позволяют исключить риск развития некроза миокарда в послеоперационном периоде [64]. Несмотря на агрессивный режим проведения стресс-ЭхоКГ, целевая ЧСС в ходе теста может достигаться не всегда, однако даже при этом отрицательные результаты теста и отсутствие нарушений региональной сократимости миокарда ЛЖ в покое имеют высокую отрицательную

прогностическую ценность. В то же время, пациенты с нарушениями локальной сократимости в покое относятся к группе повышенного риска развития периперационных осложнений, даже если ишемия в ходе исследования не была индуцирована [65].

В мета-анализе, проведенном с целью сравнения сцинтиграфии миокарда с таллием-201 и дипиридамолом и стресс-ЭхоКГ с добутамином в качестве неинвазивных методов стратификации риска перед сосудистыми хирургическими вмешательствами, было показано, что прогностическая ценность обоих методов примерно одинакова, однако диагностическая точность варьирует в зависимости от претестовой вероятности ИБС [61]. У пациентов с низкой претестовой вероятностью ИБС точность прогнозирования риска кардиальных осложнений меньшая по сравнению с пациентами с высокой вероятностью ИБС.

Магниторезонансные технологии могут использоваться для выявления ишемии, при этом перфузия миокарда и региональная сократимость миокарда могут исследоваться как в покое, так и в условиях стресса [66]. Точность метода для выявления ишемии миокарда является высокой: чувствительность и специфичность при оценке нарушений региональной сократимости миокарда (14 исследований с участием 754 пациентов) составляли 83% и 84%, соответственно, в то время как при исследовании перфузии миокарда эти показатели были равны 91% и 81% соответственно. В многоцентровом проспективном исследовании чувствительность и специфичность метода составила 67% и 61%, соответственно [67]. Тем не менее, данные об эффективности предоперационного использования МРТ сердца крайне ограничены: в одном исследовании, в котором МРТ с фармакологической нагрузкой добутамином была проведена у 102 пациентов перед обширными внесердечными хирургическими вмешательствами, ишемия миокарда являлась сильным независимым предиктором периперационных кардиальных осложнений (смерти, ИМ и СН) [68]. В настоящее время нет доступных доказательных данных об эффективности использования МРТ сердца для проведения предоперационной стратификации риска.

КТ может быть использована для выявления коронарного кальция, свидетельствующего об атеросклерозе коронарных артерий, а КТ-ангиография применяется для исключения атеросклеротического поражения артерий сердца у пациентов с низким риском атеросклероза [69]. В настоящее время, однако, нет данных по применению этого диагностического метода для предоперационной оценки риска. Следует помнить, что все методы визуализации имеют определенные недостатки и риски, которые обязательно должны учитываться при назначении и проведении исследований [70].

Рекомендации по использованию стресс-тестов с визуализацией миокарда перед выполнением хирургических вмешательств у асимптомных пациентов

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Проведение стресс-тестов с визуализацией миокарда рекомендуется перед выполнением хирургических вмешательств высокого риска у пациентов с тремя и более клиническими факторами риска ^с и сниженным функциональным состоянием (<4 MET).	I	C
Нагрузочное тестирование с визуализацией миокарда может назначаться перед выполнением операций высокого и промежуточного риска у пациентов с одним или двумя клиническими факторами риска ^с и сниженным функциональным состоянием (<4 MET).	IIb	C
Не рекомендуется назначение стресс-тестов с визуализацией миокарда у пациентов, которым показано выполнение хирургических вмешательств низкого риска, независимо от наличия клинических факторов риска.	III	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — клинические факторы риска (табл. 4).

Сокращение: MET — метаболический эквивалент.

Каким образом вышеприведенные данные могут быть использованы в практическом алгоритме ведения пациентов? Диагностические тесты должны назначаться лишь в том случае, если полученные с их помощью результаты в дальнейшем повлияют на тактику периперационного ведения пациента. Больные с выраженной стресс-индуцированной ишемией представляют собой группу высокого риска, в которой применение стандартной медикаментозной терапии может оказаться недостаточным для предотвращения периперационных кардиальных осложнений. Проведение нагрузочных тестов рекомендовано перед хирургическими вмешательствами высокого риска у пациентов со сниженным функциональным состоянием и наличием трех и более клинических ФР (табл. 4), однако может быть полезным также и для пациентов с двумя и менее клиническими ФР. Следует помнить, что нагрузочное тестирование может привести к задержке хирургического лечения. Аналогичные рекомендации относительно проведения стресс-тестов существуют и для пациентов, которым предстоит выполнение оперативного вмешательства промежуточного риска, однако в этом случае отсутствуют данные РКИ. Что касается операций низкого риска, то, с учетом небольшой ожидаемой частоты возникновения кардиальных осложнений при таких процедурах, результаты теста, вероятнее всего, не смогут повлиять на тактику ведения пациентов.

3.7. Коронарная ангиография

Коронарная ангиография является хорошо изученным инвазивным диагностическим методом, однако она достаточно редко применяется для оценки риска у больных перед выполнением вне-

сердечных хирургических вмешательств. Данных РКИ эффективности данного метода у таких пациентов в настоящее время недостаточно. Кроме того, применение инвазивного метода может вызвать ненужную и непредсказуемую задержку выполнения уже запланированной операции, а также коронарография сама по себе имеет определенный процент осложнений, который дополняет периоперационный риск основного хирургического вмешательства. Несмотря на то, что ИБС может присутствовать у значительной доли пациентов, которым показано выполнение внесердечных хирургических вмешательств, показания к проведению коронарной ангиографии и реваскуляризации миокарда аналогичны таковым у консервативных больных вне зависимости от факта предстоящей операции [56, 72-75]. Предоперационное лечение ишемии миокарда, медикаментозное либо оперативное, рекомендовано во всех случаях, когда внесердечное вмешательство может быть временно отложено.

Рекомендации по проведению коронарной ангиографии перед внесердечными хирургическими вмешательствами

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Показания к назначению предоперационной коронарной ангиографии и реваскуляризации миокарда аналогичны таковым у консервативных пациентов вне зависимости от факта предстоящей внесердечной хирургической операции.	I	C	56
Проведение экстренной коронарной ангиографии рекомендовано у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST, которым предстоит выполнение планового внесердечного хирургического вмешательства.	I	A	75
Экстренная или Срочная инвазивная стратегия диагностики и/или лечения ИБС рекомендована у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в соответствии с результатами оценки риска, которым предстоит выполнение планового внесердечного хирургического вмешательства.	I	B	73
Проведение коронарной ангиографии перед плановыми внесердечными операциями рекомендовано у пациентов с доказанной ишемией миокарда и сохраняющейся клиникой стенокардии (Класс III-IV по классификации Канадского Кардиологического общества) на фоне оптимальной медикаментозной терапии, которым предстоит выполнение планового внесердечного хирургического вмешательства.	I	C	56, 72

Коронарная ангиография может быть назначена кардиологически стабильным пациентам перед проведением плановой операции каротидной эндартеректомии.	IIb	B	76
Проведение коронарной ангиографии не рекомендовано у кардиологически стабильных пациентов перед выполнением хирургических вмешательств низкого риска.	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

4. Стратегии снижения риска

4.1. Фармакологические методы

Стресс, обусловленный хирургическим вмешательством и анестезией, может вызвать развитие ишемии миокарда вследствие роста потребности миокарда в кислороде, уменьшения его доставки, либо при сочетании обоих факторов. Наряду с применением специальных стратегий снижения риска, адаптированных с учетом клинических особенностей пациента и вида хирургического вмешательства, проведение предоперационной оценки позволяет уточнить и оптимизировать контроль над ФР кардиальных осложнений.

4.1.1. Бета-блокаторы

Вследствие возросшей настороженности в отношении целого ряда исследований семейства DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) [77], их результаты не были включены в данные Рекомендации.

Основной целью периоперационного назначения бета-блокаторов является уменьшение потребления кислорода миокардом в результате уменьшения ЧСС, приводящего к удлинению диастолы, и снижению сократимости миокарда. Вопрос о преимуществах других предложенных кардиопротекторов остается открытым до проведения и получения результатов РКИ относительно их влияния на частоту возникновения кардиальных осложнений. К настоящему времени в англоязычных реферируемых журналах опубликованы результаты шести РКИ, в которых анализировались клинические исходы при периоперационном применении бета-блокаторов (табл. 5) [78-83].

В двух исследованиях участвовали пациенты категории высокого риска развития периоперационных осложнений, обусловленного типом вмешательства, наличием ИБС либо ФР кардиальных осложнений [79, 83]. В трех других РКИ наличие клинических ФР не являлось критерием включения, кроме СД в одном из исследований [80-82]. В другом клиническом исследовании Peri-Operative ISchemic Evaluation (POISE) участвовали пациенты со значительным разнообразием ФР периоперационных кардиальных осложнений [78].

Таблица 5

Основные результаты РКИ по оценке роли периоперационного назначения бета-блокаторов на показатели послеоперационной смертности и несмертельных ИМ

Исследование	N	Вмешательства на сосудах (%)	Бета-блокатор				Выбор пациентов по группам кардиального риска	30-дневная смертность, n/N (%)		30-дневная частота возникновения нелетальных инфарктов, n/N (%)	
			Препарат	Начало терапии (перед операцией)	Длительность (дней после операции)	Подбор дозы		Бета-блокатор	Контроль	Бета-блокатор	Контроль
Mangano et al. [83]	200	40	Атенолол	30 мин	7	Нет	ИБС либо ≥ 2 факторов риска	5/99 (5,1%) ¹	10/101 (9,9) ¹	-	-
POBBLE [82]	103	100	Метопролола тартрат	<24 часов	7	Нет	Нет	3/55 (5,4)	1/48 (2,1)	3/55 (5,5)	5/48 (10,4)
MaVS [80]	496	100	Метопролола сукцинат	2 часа	5	Нет	Нет	0/246 (0)	4/250 (1,6)	19/246 (7,7)	21/250 (8,4)
DIPOM [81]	921	7	Метопролола сукцинат	12 часов	8	Нет	Сахарный диабет	74/462 (16,0)	72/459 (15,7)	3/462 (0,6)	4/459 (0,9)
BBSA [79]	219	5	Бисопролол	>3 часов	10	Да	ИБС либо ≥ 2 факторов риска	1/110 (0,9)	0/109 (0)	0/110 (0)	0/109 (0)
POISE [78]	8351	41	Метопролола сукцинат	2-4 часа	30	Нет	ИБС либо атеросклероз либо крупные сосудистые вмешательства либо ≥ 3 факторов риска	129/4174 (3,1) ²	97/4177 (2,3)	152/4174 (3,6) ³	215/4177 (5,1)

Примечание: ¹ — в течение 6 месяцев, включая летальные исходы в стационаре, ² — $p=0,0317$, ³ — $p=0,0008$.

Сокращения: BBSA (Beta-Blocker in Spinal Anesthesia) — бета-блокаторы при спинальной анестезии, DIPOM (Diabetes Post-Operative Mortality and Morbidity) — послеоперационная смертность и частота осложнений у пациентов с сахарным диабетом, MaVS (Metoprolol after Vascular Surgery) — метопролол после сосудистых операций, POBBLE (PeriOperative Beta-BLockadE) — периоперационная блокада бета-адренорецепторов, POISE (Peri-Operative ISchemic Evaluation) — периоперационная оценка ишемии, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

В одном из исследований участвовали 200 пациентов с доказанной ИБС или по меньшей мере двумя ФР ее развития, которым предстояло выполнение внесердечных хирургических вмешательств под общим наркозом, в том числе 40% нуждались в проведении крупных сосудистых операций [83]. Назначение атенолола была ассоциировано со значительным снижением общей смертности в течение 6-ти месяцев и 2-х лет после операции; тем не менее, семь летальных исходов в период пребывания в стационаре (пять в группе принимающих атенолол и два в группе плацебо) не были учтены в расчетах. В другом исследовании PeriOperative Beta-BLockadE (POBBLE) 103 пациента из группы низкого риска, которым проводились инфраренальные сосудистые операции, были рандомизированы в две группы: в одной из них пациенты принимали метопролола тартрат, а в другой — плацебо [82]. В обеих группах показатели 30-дневной смертности, частоты развития ИМ или инсульта были примерно одинаковы (13% и 15%, соответственно, $p=0,78$). Пациенты с высоким кардиальным риском, а также перенесшие ИМ в течение двух лет перед операцией, были исключены из исследования.

Еще в одном исследовании Metoprolol after Vascular Surgery (MaVS) 497 пациентов, которым проводились абдоминальные хирургические вмешательства или сосудистые операции на бедренно-подколенном сегменте, были рандомизированы в две группы: в первой пациенты принимали метопролола сукцинат, во второй — плацебо [80]. Частота достижения комбинированной конечной точки, включающей показатели смертности, частоты возникновения ИМ, СН, аритмий и инсультов в течение 30 суток после операции, в обеих группах достоверно не отличалась (10,2% и 12,0%, соответственно; $p=0,57$). Значение модифицированного индекса кардиального риска составляло ≤ 2 у 90% пациентов и ≤ 1 у 60% пациентов.

В исследовании Diabetes Post-Operative Mortality and Morbidity (DIPOM) пациенты ($N=921$) старше 39 лет с СД, которым проводились хирургические вмешательства длительностью более одного часа (из них 39% составляли вмешательства невысокого риска) были рандомизированы в две группы в зависимости от приема метопролола сукцината или плацебо [81]. Комбинированные показатели смертности, частоты ИМ, нестабильной стенокардии, или СН в течение 30-ти дней после операции в обеих группах

были схожи (6% и 5%, соответственно, $p=0,66$). Следует отметить, что только 54% пациентов имели признаки ИБС в анамнезе, или дополнительные кардиальные ФР, или подвергались выполнению операций промежуточного/высокого риска.

В исследовании POISE 8351 пациент был рандомизирован по группам по приему метопролола сукцинатом либо плацебо [78]. Все больные были в возрасте 45 лет и старше, и имели либо диагностированные ССЗ, либо от трех до семи клинических ФР, либо им предстояло выполнение обширных сосудистых хирургических вмешательств. Метопролола сукцинат назначался в дозе 100 мг за 2-4 часа до начала операции и 100 мг в течение первых шести часов после ее окончания, однако препарат отменялся при снижении АД ниже 100 мм рт.ст. Поддерживающая терапия начиналась по истечении 12-ти часов после операции, при этом общая доза препарата в течение 24-х часов после вмешательства могла достигать 400 мг у некоторых пациентов. По результатам исследования отмечалось 17%-ое снижение частоты достижения комбинированной первичной конечной точки, включающей показатель смертности, частоты развития ИМ и нелетальной остановки сердца в течение 30 суток после операции, в группе пациентов, принимавших метопролол по сравнению с плацебо (5,8% против 6,9%, $p=0,04$). Тем не менее, 30%-ное снижение частоты несмертельных ИМ в группе больных, получавших терапию метопрололом (3,6% и 5,1%, $p<0,001$) компенсировалось 33%-ным ростом общей смертности (3,1% и 2,3%, $p=0,03$) и удвоением частоты инсультов (1,0% и 0,5%, $p=0,005$). Гипотония более часто наблюдалась в группе метопролола (15,0% и 9,7%, $p<0,0001$). Последующий анализ показал, что именно гипотония являлась основным фактором, отвечающим за повышенный уровень смертности и инсультов [84].

В восьми мета-анализах изучались опубликованные результаты 9-ти, 25-ти, 5-ти, 11-ти, 6-ти, 8-ми, 22-х и 33-х РКИ по периоперационному применению бета-блокаторов с суммарным участием 10529-ти, 12928-ти, 586-ти, 866-ти, 632-х, 2437-ми, 2057-ми, и 12306-ти пациентов, соответственно [85-92]. В четырех мета-анализах был сделан вывод о значительном снижении частоты возникновения периоперационной ишемии и ИМ у пациентов, получающих бета-блокаторы [88, 89, 91, 92], при этом более выраженный эффект наблюдался у больных из групп высокого риска. В двух мета-анализах не было найдено существенного снижения частоты возникновения ИМ и смерти от сердечных причин при применении бета-блокаторов [87, 90]. Все эти мета-анализы (за исключением двух недавно опубликованных [85, 86]) подверглись серьезной критике вследствие выраженной неоднородности вошедших в анализ публикаций и типов хирургических вмешательств, включе-

ния результатов исследований семейства DECREASE, неточностей в оценке профилей кардиального риска пациентов, а также вариабельности доз и сроков назначения бета-блокаторов и целевых показателей гемодинамики [93]. Наибольший удельный вес во всех вышеперечисленных мета-анализах имеет недавно проведенное исследование POISE. В рамках данного исследования было показано, что в группе пациентов, получавших бета-блокаторы, общая смертность на 33% превышала таковую в контрольной группе; периоперационная смертность среди пациентов, получавших метопролола сукцинат, была связана с периоперационной гипотонией, брадикардией и развитием инсульта. Наличие цереброваскулярных заболеваний в прошлом было ассоциировано с повышенным риском инсульта. Возникновение гипотонии было связано с назначением высоких доз метопролола без подбора дозы.

По данным мета-анализа, не включавшего результаты исследований семейства DECREASE [85], периоперационное применение бета-блокаторов было ассоциировано со статистически значимым 27%-ным (95% ДИ 1-60) увеличением смертности (по материалам девяти исследований с участием 10529 пациентов), что в значительной степени объясняется результатами исследования POISE [78], при этом также наблюдалось снижение частоты нелетальных ИМ и рост частоты нелетальных инсультов. В другом недавно проведенном мета-анализе, включавшем данные по 12928 пациентам, исследовалось влияние терапии бета-блокаторами на общую и сердечную смертность в зависимости от принадлежности пациента к различным группам хирургического риска, длительности применения бета-блокаторов, а также подбора дозы бета-блокатора для достижения целевых показателей ЧСС [86]. Преимущества применения бета-блокаторов были продемонстрированы в пяти исследованиях, включавших пациентов из групп высокого хирургического риска, и в шести исследованиях, в которых применялась титрация дозы относительно целевых значений ЧСС, при этом одно и два исследования, соответственно, принадлежали к группе DECREASE.

Противоречивые данные относительно эффективности бета-блокаторов могут объясняться различиями в характеристиках пациентов, видах хирургических вмешательств, а также способах назначения бета-блокаторов (начало терапии, ее длительность, подбор дозы, и тип препарата). Проблемы обусловлены также включением в анализ данных клинических исследований, в которых изначально не планировалось изучение влияния препаратов на риск периоперационных осложнений, или же назначалась единственная доза бета-блокатора перед анестезией без продолжения лечения после операции [87]. В двух мета-анализах высказывались предположения, что

противоречия относительно кардиопротективного действия бета-блокаторов могут быть обусловлены вариабельностью изменения ЧСС в ответ на терапию [86, 94]. В частности, снижение частоты возникновения послеоперационных ИМ было особенно значимым при тщательном контроле ЧСС.

Данные, полученные в ходе РКИ, когортных исследований и мета-анализов, составляют определенную доказательную базу по снижению уровня сердечной смертности и частоты развития ИМ при назначении бета-блокаторов (в основном, атенолола) у пациентов с наличием клинических ФР при выполнении операций высокого риска (в основном, сосудистых). Периоперационное применение бета-блокаторов у таких больных является также оправданным с экономической точки зрения; тем не менее, пациенты с ишемией миокарда, выявленной по результатам стресс-тестов, остаются в группе высокого кардиального риска, несмотря на применение бета-блокаторов.

В отличие от групп высокого риска, согласно данным РКИ и когортных исследований, у пациентов с отсутствием клинических ФР периоперационное применение бета-блокаторов не только не снижает риск ССО, но даже может привести к его увеличению; возможное повышение уровня смертности наблюдалось в одной из ретроспективных когорт [95]. Брадикардия и пониженное АД могут стать неблагоприятными факторами у больных с атеросклерозом, и повысить риск смерти либо развития инсульта. Помимо этого, периоперационное назначение бета-блокаторов может усугубить выраженность послеоперационного делирия у пациентов при проведении операций на сосудах.

У больных низкого риска невозможно обосновать назначение терапии с потенциально опасными побочными действиями при отсутствии доказанного полезного эффекта от ее применения. Этот вопрос в настоящее время остается открытым для пациентов из группы промежуточного риска, т.е. имеющих один или два клинических ФР. Увеличение уровней смертности после отмены бета-блокаторов перед выполнением оперативного вмешательства было описано в четырех исследованиях [96-99]. Терапия бета-блокаторами, назначенными для лечения аритмий, либо ИБС, должна быть продолжена; это же касается и бета-блокаторов, назначенных для лечения гипертензии, так как в настоящее время отсутствует доказательная база по периоперационному кардиопротективному действию иных антигипертензивных препаратов. Нельзя прекращать лечения бета-блокаторами у пациентов со стабильной СН, вызванной систолической дисфункцией левого желудочка. У пациентов с декомпенсированной СН, терапия бета-блокаторами должна быть оптимизирована в соответствии с их клиническим состоянием. Если

возможно, внесердечное вмешательство должно быть отложено и в дальнейшем выполнено при стабилизации состояния пациента и в условиях адекватной медикаментозной терапии. Противопоказания к назначению бета-блокаторов (бронхиальная астма, тяжелые нарушения проводимости, симптомная брадикардия и гипотензия) должны приниматься во внимание. У больных с перемежающейся хромотой бета-блокаторы не вызывают ухудшения симптомов и могут быть назначены без опасений. В отсутствие противопоказаний, лечение бета-блокаторами необходимо начинать с малых доз, использовать кардиоселективные бета-блокаторы, постепенно увеличивать дозировку до достижения целевой ЧСС 60-70 ударов в минуту в покое. Предпочтение следует отдавать β_1 -кардиоселективным блокаторам без внутренней симпатомиметической активности, при этом имеются данные о более высокой эффективности атенолола и бисопролола по сравнению с метопрололом [97, 100-102], что, по-видимому, связано с участием изофермента CYP2D6 в метаболизме последнего. Клинические исследования, в которых использовался метопролол, не продемонстрировали его явных преимуществ [78, 80-82]. Недавно проведенное моноцентровое когортное исследование с участием 2462 пациентов, показало, что применение метопролола или атенолола (анализировались вместе) ассоциировано с более высоким, по сравнению с бисопрололом, риском развития инсульта в послеоперационном периоде [102].

Рекомендации по применению бета-блокаторов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется продолжение лечения бета-блокаторами периоперационно у пациентов, получающих такое лечение до хирургического вмешательства.	I	B	96-99
Возможность назначения бета-блокаторов перед выполнением вмешательств высокого риска может быть рассмотрена у пациентов с двумя и более клиническими факторами риска или Классом ASA ≥ 3 . ^d	IIb	B	86, 95, 97
Возможность назначения бета-блокаторов перед выполнением вмешательств высокого риска может быть рассмотрена у пациентов с диагностированной ИБС либо ишемией миокарда. ^d	IIb	B	83, 88, 106
При назначении пероральных бета-блокаторов пациентам перед выполнением внесердечных хирургических вмешательств препаратами выбора являются атенолол или бисопролол.	IIb	B	97, 100-102
Периоперационное начало терапии бета-блокаторами с высоких доз без постепенной титрации дозы не рекомендовано.	III	B	78
Не рекомендуется назначение бета-блокаторов пациентам перед выполнением вмешательств низкого риска.	III	B	86, 97

Примечания: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — в идеале терапия должна быть назначена в промежутке от 30-ти до 2-х дней до операции, начиная с низких доз препарата, и продолжена в послеоперационном периоде [83, 98, 103]. Целевые показатели ЧСС в покое составляют 60-70 ударов в минуту [86], АД >100 мм рт.ст.

Сокращение: ASA — Американское общество анестезиологов.

Время начала терапии бета-блокаторами и подбор дозировки тесно связаны друг с другом. При лечении бета-блокаторами следует избегать брадикардии и гипотензии. Не следует допускать назначения изначально высоких фиксированных доз препарата; и если наблюдаются признаки передозировки бета-блокаторов, дозу необходимо снизить. Лечение должно начинаться с низких доз, которые постепенно необходимо повышать до достижения целевых показателей ЧСС и АД, при этом желательно, чтобы терапия была назначена более чем за одни сутки (при возможности, не менее чем за неделю, а лучше — за месяц) до запланированной операции [83, 98, 103]. У пациентов с нормальной функцией почек терапия атенололом должна начинаться с дозы 50 мг в день, а затем до оперативного вмешательства при необходимости подобрана таким образом, чтобы достичь уровня ЧСС в покое 60-70 ударов в минуту [86] и АД >100 мм рт.ст. [83]. Такие показатели ЧСС должны поддерживаться в течение всего периоперационного периода, с использованием при необходимости парентерального введения препарата в случае невозможности его приема внутрь. Назначения высоких доз необходимо избегать, особенно непосредственно перед операцией. Согласно данным одного из ретроспективных исследований, среднее АД по время хирургического вмешательства должно поддерживаться на уровне не менее 55 мм рт.ст. [104]. При развитии послеоперационной тахикардии лечение, прежде всего, должно быть направлено на устранение ее первопричины, например гиповолемии, кровопотери, болевого синдрома или инфекции, а не заключаться просто в повышении дозы бета-блокаторов.

Даже при наличии показаний к назначению бета-блокаторов, оптимальная продолжительность их применения периоперационно не может быть определена с помощью клинических исследований. Возможность развития отдаленных кардиальных осложнений указывает на то, что терапия бета-блокаторами должна продолжаться в течение нескольких месяцев. У пациентов с положительными результатами стресс-тестов, проведенных перед хирургическим вмешательством, лечение бета-блокаторами следует проводить длительное время.

Одним из приоритетов в проведении новых РКИ должна стать разработка критериев отбора пациентов, которым показано назначение бета-блокаторов в периоперационном периоде, а также оптимизация самой терапии бета-блокаторами [105].

4.1.2. Статины

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (статины) широко применяются в лечении больных ИБС или с ФР ее развития. Пациенты с некоронарным атеросклерозом (с поражением аорты, сонных или периферических артерий) должны получать статины с целью вторичной профилактики, вне зависимости от того, предполагается ли внесердечное хирургическое вмешательство или нет. В связи с плеiotропным действием, статины также способствуют стабилизации коронарных бляшек, что может предотвратить их повреждение и последующее развитие ИМ в периоперационном периоде.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что периоперационное использование статинов снижает показатели смертности и частоты развития ИМ в течение 30-ти дней после операции, а также показатели долгосрочной смертности и частоты кардиальных осложнений [107-110]. В одном из проспективных контролируемых РКИ 100 пациентов перед назначением сосудистых операций были разделены на две группы, при этом больные первой группы принимали аторвастатин в дозе 20 мг в сутки в течение 45-ти дней вне зависимости концентрации холестерина в сыворотке крови, а больные второй группы — принимали плацебо [111]. Частота кардиальных осложнений в течение 6-ти месяцев после операции была значительно ниже среди пациентов, принимавших аторвастатин, по сравнению с принимавшими плацебо (8% и 26%, $p=0,03$). Согласно данным двух мета-анализов, у пациентов, принимавших статины до хирургических вмешательств, риск развития ИМ после операции был значительно снижен [112, 113]; следует, однако, отметить, что в данные мета-анализы были включены в большей степени клинические исследования, относящиеся к кардиохирургии и чрескожным манипуляциям, а не к внесердечным вмешательствам. Показатели общей смертности у пациентов, принимавших статины, не были снижены в большинстве исследований, за исключением одного исследования, в котором для объяснения различий в характеристиках пациентов в зависимости от особенностей лечения использовалась шкала “склонности” (propensity score adjustment) [114]. В недавно представленном Кокрановском обзоре по результатам сосудистых хирургических вмешательств у пациентов, ранее не принимавших статины, не было найдено различий в показателях общей и кардиальной смертности, а также частоты развития ИМ между контрольной группой и группой пациентов, принимавших статины; однако конечные точки оценивались только у 178 человек [115]. Было также показано, что применение статинов ассоциировано со снижением риска осложнений после эндоваскулярных операций по лечению аневризм брюшного отдела аорты и снижением риска

развития инсульта после стентирования сонных артерий [116, 117].

Данные ряда наблюдений показывают, что периоперационная терапия статинами способствует снижению риска острой почечной недостаточности и показателей смертности у пациентов с послеоперационными осложнениями или синдромом полиорганной недостаточности [114]. Статины могут снизить риск развития фибрилляции предсердий (ФП) после обширных внесердечных хирургических вмешательств.

Прекращение приема статинов в течение пяти и более дней после операции на аорте ассоциировано с трехкратным увеличением риска развития послеоперационной ишемии миокарда [118]. Потенциальным фактором, ограничивающим применение статинов, является невозможность их парентерального введения; в связи с этим рекомендуется назначение статинов с более длительным периодом полувыведения (например, аторвастатина) либо с замедленным высвобождением (ловастатин), чтобы действие препарата не прерывалось непосредственно после операции, когда пероральный прием препарата невозможен.

К проблемам, связанным с периоперационным применением статинов, также относится развитие статин-индуцированной миопатии и рабдомиолиза. В периоперационном периоде риск возникновения миопатии возрастает благодаря ряду факторов, включая нарушение выделительной функции почек после обширных вмешательств и применение множества препаратов при анестезии. В связи с этим, рекомендуется раннее назначение статинов с целью лучшего выявления потенциального побочного действия.

Согласно имеющимся рекомендациям, большинство пациентов с заболеваниями периферических артерий должны получать статины. После выполнения открытых сосудистых операций или эндоваскулярных вмешательств у таких пациентов прием препаратов должен быть продолжен. Если ранее больные не получали статины, их необходимо назначить не позднее, чем за две недели до даты предстоящей хирургической операции для достижения максимальной стабилизации атеросклеротических бляшек и продолжать лечение в течение не менее одного месяца после оперативного вмешательства. К настоящему времени отсутствуют данные, указывающие на необходимость назначения статинов пациентам при проведении вне-сосудистых операций при отсутствии иных показаний.

Рекомендации по назначению статинов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется продолжение лечения статинами в периоперационном периоде, при этом рекомендуется назначение статинов с более длительным периодом полувыведения или форм с замедленным высвобождением препарата.	I	C	

Необходимо рассмотреть возможность назначения статинов пациентам перед выполнением сосудистых операций, при этом лечение следует начинать не позднее, чем за две недели до предполагаемой даты операции.	IIa	B	112, 113, 115
--	-----	---	---------------

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

4.1.3. Нитраты

Нитроглицерин давно применяется для купирования ишемии миокарда. Целесообразность назначения нитроглицерина внутривенно для лечения периоперационной ишемии в настоящее время является предметом дискуссии, а данные относительно его влияния на кардиальную смертность и частоту ИМ на сегодняшний день отсутствуют. Кроме того, периоперационное назначение нитроглицерина может быть связано с существенными изменениями гемодинамики у пациентов, так как уменьшение преднагрузки может привести к развитию тахикардии и гипотензии.

4.1.4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина

Помимо гипотензивного действия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) также обладают органопротективным действием; тем не менее, результаты наблюдений показывают, что независимо от назначения бета-блокаторов и статинов, применение иАПФ не ведет к снижению 30-дневных и годовых показателей смертности и частоты кардиальных осложнений после больших сосудистых операций у пациентов из группы высокого риска (с показателями модифицированного индекса кардиального риска ≥ 3) [110]. Несмотря на отсутствие данных непосредственно касающихся терапии антагонистами рецепторов ангиотензина (АРА), приведенные ниже рекомендации применимы как к иАПФ, так и к АРА, учитывая, что фармакологические свойства обеих групп препаратов близки.

Периоперационное назначение иАПФ и АРА связано с риском развития тяжелой гипотензии во время анестезии, в особенности при более раннем или одновременном назначении бета-блокаторов. Риск развития гипотензии снижается при прекращении приема иАПФ за сутки до операции. Хотя данный вопрос остается дискуссионным, иАПФ (в том случае, если они были ранее назначены для лечения АГ) желательно отменить за сутки до предполагаемого хирургического вмешательства, а затем продолжить их прием в послеоперационном периоде, как только произойдет стабилизация АД и объема циркулирующей крови. При применении АРА риск возникновения гипотензии является, по крайней мере, столь же высоким, как и при использова-

нии иАПФ; кроме того, возможно снижение ответной реакции на вазопрессоры. У клинически стабильных пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ представляется разумным продолжать ранее назначенное лечение иАПФ при тщательном мониторинге основных параметров гемодинамики в периоперационном периоде. В случае, если дисфункция ЛЖ диагностируется по время проведения предоперационного обследования у ранее нелеченных, но клинически стабильных пациентов, хирургическое вмешательство по возможности должно быть отложено для выяснения основных причин дисфункции ЛЖ и начала терапии иАПФ и бета-блокаторами.

Рекомендации по назначению иАПФ и АРА

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
У стабильных пациентов с СН и систолической дисфункцией ЛЖ при выполнении внесердечных вмешательств желателен продолжение применения иАПФ и АРА под строгим мониторингом основных параметров гемодинамики.	Ila	C
У кардиологически стабильных пациентов с СН и систолической дисфункцией ЛЖ желателен начать терапию иАПФ или АРА по меньшей мере за неделю до предполагаемой даты операции.	Ila	C
Необходимо рассмотреть возможность временного прерывания терапии иАПФ или АРА у пациентов с гипертензией перед проведением внесердечных хирургических вмешательств.	Ila	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность.

4.1.5. Антагонисты кальция

Влияние антагонистов кальция на баланс между потребностями миокарда в кислороде и его доставкой обуславливает теоретическую возможность их использования в стратегиях снижения риска. При этом необходимо учитывать различия между дигидропиридинами, которые не оказывают прямого влияния на ЧСС, и дилтиаземом или верапамилом, снижающими ЧСС.

Значимость РКИ, в которых оценивалась роль антагонистов кальция в периоперационном ведении больных, несколько снижена вследствие малого количества пациентов, отсутствия отбора по ФР и систематического учета кардиальной смертности и частоты ИМ. В одном из мета-анализов были обобщены результаты проведения 11 РКИ с участием 1007 пациентов, которым назначалось лечение антагонистами кальция при выполнении внесердечных хирургических вмешательств. По результатам анализа, у пациентов наблюдалось существенное снижение количества эпизодов ишемии миокарда и суправентрикулярной тахикардии; тем не менее,

показатели снижения смертности и частоты развития ИМ достигли статистической достоверности только при рассмотрении их в сочетании друг с другом (ОР 0,35; 95% ДИ 0,08-0,83; $p < 0,02$). Анализ по подгруппам продемонстрировал преимущество назначения дилтиазема. В другом исследовании с участием 1000 пациентов, которым проводились экстренные или плановые операции по поводу аневризмы аорты, было показано, что терапия дигидропиридинами независимо ассоциировалась с возрастанием уровня периоперационной смертности [119]. Назначения дигидропериридинов короткого действия, в частности, нифедипина, необходимо избегать.

Таким образом, хотя применение антагонистов кальция, снижающих ЧСС, не показано у пациентов с СН и систолической дисфункцией, лечение ими может быть назначено или продолжено у пациентов с непереносимостью бета-блокаторов. Кроме этого, антагонисты кальция необходимо продолжать использовать при проведении внесердечных операций у пациентов с вазоспастической стенокардией.

4.1.6. Агонисты α_2 -адренорецепторов

Агонисты α_2 -адренорецепторов уменьшают высвобождение норадреналина в постганглионарных волокнах и, тем самым, могут снизить выброс катехоламинов во время операции. В ходе клинического исследования European Mivazerol trial 1897 пациентов, которым проводились внесердечные хирургические вмешательства средней и высокой степеней риска, были рандомизированы в две группы по приему мивазерола. В целом в группе принимавших мивазерол не было отмечено снижения уровня смертности или частоты ИМ; тем не менее в подгруппе из 904 пациентов, которым проводились вмешательства на сосудах, эти показатели были снижены. В международном клиническом исследовании POISE-2 10010 пациентов, которым были назначены внесердечные операции, были рандомизированы в две группы, в первой из которых пациенты принимали клонидин, а во второй — плацебо. Применение клонидина не привело к снижению смертности либо частоты несмертельных ИМ ни в целом, ни в подгруппе пациентов, которым проводились васкулярные операции (ОР 1,08; 95% ДИ 0,93-1,26; $p = 0,29$). С другой стороны, в группе принимавших клонидин более часто наблюдалась клинически значимая гипотензия (ОР 1,32; 95% ДИ 1,24-1,40; $p < 0,001$) и несмертельная остановка сердца (ОР 3,20; 95% ДИ 1,17-8,73; $p = 0,02$). Таким образом, можно сделать вывод о том, что агонисты α_2 -адренорецепторов не должны назначаться пациентам при проведении внесердечных оперативных вмешательств.

4.1.7. Диуретики

Диуретики часто назначаются пациентам с АГ и СН. Общим правилом является продолжение приема диуретиков непосредственно до дня операции и возобновление их перорального приема, как только это станет возможным в послеоперационном периоде. При необходимости снижения АД, когда пероральный прием препаратов невозможен, необходимо рассмотреть вопрос назначения других антигипертензивных препаратов. При развитии СН и наличии симптомов и признаков нарушения водного обмена может возникнуть необходимость в увеличении дозировки. Уменьшение дозировки может понадобиться у пациентов с гиповолемией, гипотензией и нарушениями баланса электролитов. В периоперационном периоде у пациентов с СН необходим тщательный мониторинг объема циркулирующей крови, который должен корректироваться при необходимости назначением диуретиков либо проведением инфузионной терапии.

Нарушения баланса электролитов возможны у всех больных, получающих диуретики. У 34% хирургических пациентов (в основном при проведении внесердечных операций) наблюдается гипокалиемия, которая может существенно повысить риск развития фибрилляции желудочков или остановки сердца при наличии кардиоваскулярных заболеваний. В исследовании 688 пациентов с заболеваниями сердца, которым проводились внесердечные оперативные вмешательства, гипокалиемия была независимо ассоциирована с ростом показателей периоперационной смертности. Важно отметить, что использование калий- и магнийсберегающих антагонистов альдостерона снижает риск смерти при тяжелой СН. Помимо пациентов, принимающих диуретики, особое внимание должно быть уделено также больным, склонным к развитию аритмий. Любые нарушения электролитного баланса, в особенности гипокалиемия и гипомagneмия, должны корректироваться заблаговременно до начала операции. Следует иметь в виду, что быстрое пополнение уровня электролитов непосредственно перед операцией у бессимптомных пациентов может нести больше риска, чем пользы; в связи с этим срочные хирургические вмешательства не должны откладываться на основании наличия незначительных бессимптомных нарушений электролитного баланса.

4.2. Периоперационное ведение пациентов, получающих дезагрегантную терапию

4.2.1. Аспирин

Роль продолжения или прекращения приема аспирина в развитии серьезных кардиальных осложнений и кровотечений в периоперационном периоде остается противоречивой. С одной стороны, его применение при внесердечных хирургических вмеша-

тельствах приводит к уменьшению частоты развития инсультов во время операции и в периоперационном периоде в целом (без снижения частоты ИМ); с другой стороны, не происходит статистически значимого снижения комбинированного показателя сосудистых осложнений. Кроме этого, опасения относительно развития кровотечений часто приводили к отмене препарата в периоперационном периоде. На основании результатов объемного мета-анализа, проведенного по материалам 41 исследования с участием 49 590 пациентов, был сделан вывод о том, что применение аспирина на 50% увеличивает риск развития осложнений, связанных с кровотечением, однако не приводит к их утяжелению [121]. У больных с доказанной ИБС, либо в группе риска по данному заболеванию, отмена аспирина или перерывы в его приеме утраивали вероятность развития тяжелых кардиальных осложнений.

В ходе РКИ POISE-2 10010 пациентов, которым проводились внесердечные вмешательства, были рандомизированы в группы по приему аспирина или плацебо [122]. Также выделялись группа больных, *не принимавших* аспирин до исследования (группа начальной терапии, включавшая 5628 пациентов), и группа уже находящихся на лечении (группа продолжения терапии, 4328 пациентов). В исследовании POISE-2 прием аспирина прекращался по меньшей мере за три дня (обычно за неделю) до операции. Пациенты, которым менее чем за шесть недель до исследования был установлен коронарный металлический стент без лекарственного покрытия (МС), а также те, у которых менее чем за год до исследования был установлен стент с лекарственным покрытием (СЛП), были исключены из исследования; количество оставшихся больных казалось слишком мало для обоснованных заключений относительно соотношения пользы и риска. В дополнение к этому, лишь у 23% пациентов, участвовавших в исследовании, была ранее диагностирована ИБС. Критерием исключения также являлось выполнение операции КЭ. В данном исследовании пациенты начинали прием аспирина (в дозе 200 мг) или плацебо непосредственно перед оперативным вмешательством и продолжали ежедневный прием препарата в дозе 100 мг в течение 30 (группа начальной терапии) либо 7 (группа продолжения терапии) суток, после чего больные возвращались к своему обычному режиму приема препарата. Применение аспирина не приводило к снижению показателей смертности или частоты нелетальных ИМ в течение 30-ти дней после операции (7,0% и 7,1% в группах принимавших аспирин и плацебо, соответственно; ОР 0,99 95% ДИ 0,86-1,15; $p=0,04$). Тяжелые кровотечения чаще наблюдались в группе принимавших аспирин по сравнению с группой пациентов, принимавших плацебо (4,6% и 3,8%, соответственно; ОР 1,23, 95% ДИ 1,01-1,49;

$p=0,04$). Первичные и вторичные исходы были схожи в обеих группах больных, принимавших аспирин. Результаты данного исследования не свидетельствуют в пользу рутинного назначения аспирина у пациентов перед внесердечными хирургическими вмешательствами; тем не менее, неясным остается вопрос о возможной пользе применения малых доз аспирина в группах пациентов с невысоким риском периперационных кровотечений и с высоким риском возникновения тромбоэмболии. Прием аспирина должен быть прекращен, если риск кровотечения превышает потенциальную пользу от использования этого препарата [121, 123-125]. В спинальной хирургии, а также при определенных видах нейрохирургических и офтальмологических вмешательств, прием аспирина должен быть прекращен не менее чем за неделю до назначенной операции.

В заключение необходимо отметить, что при решении вопроса о назначении малых доз аспирина при выполнении внесердечных хирургических вмешательств необходим индивидуальный взвешенный подход с оценкой соотношения риска возникновения периперационных кровотечений и риска развития тромбоэмболических осложнений.

4.2.2. Двойная дезагрегантная терапия

От пяти до двадцати пяти процентов пациентов, перенесших коронарное стентирование, нуждаются в выполнении внесердечных оперативных вмешательств в течение пяти лет после установки стента. Прогноз при развитии тромбоза стента хуже, чем при возникновении окклюзии коронарной артерии, а преждевременная отмена двойной дезагрегантной терапии (ДДТ) у пациентов с недавно установленным коронарным стентом является важнейшим прогностическим фактором развития его тромбоза. Последствия формирования тромба в стенте варьируют в зависимости от расположения стента; в частности, тромбоз стента, установленного в стволе левой коронарной артерии в большинстве случаев заканчивается гибелью пациента.

Вопросы проведения дезагрегантной терапии у пациентов с недавно имплантированными коронарными стентами, которым показаны внесердечные операции, должны обсуждаться совместно хирургом и кардиологом. Это необходимо для того, чтобы тщательно оценить соотношение возможного риска возникновения угрожающего жизни кровотечения во время операции при продолжении дезагрегантной терапии (со стороны хирурга) и риска угрожающего жизни тромбоза стента при ее отмене (со стороны кардиолога). “Стандартная” длительность ДДТ различна у пациентов, которым были имплантированы МС, и у пациентов со СЛП [126].

С целью уменьшения риска развития кровотечения и потребности в гемотрансфузии рекомендуется

отложить выполнение плановых операций до завершения полного курса ДДТ и, если это представляется возможным, не прерывать прием аспирина в периперационном периоде [74]. У пациентов, которым ранее выполнялись чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), риск развития кардиальных осложнений во время или после внесердечных вмешательств может быть выше, особенно в случае выполнения срочных или незапланированных операций через небольшой промежуток времени после установки стента. В то время как выполнение внесердечных вмешательств вскоре после баллонной ангиопластики не ассоциировано с возрастанием риска кардиальных осложнений [127], ситуация при наличии стента в коронарной артерии кардинально отличается. Уровень смертности вследствие тромбоза стента при выполнении внесердечных хирургических вмешательств в течение нескольких недель после его установки у пациентов на фоне прекращения ДДТ достигает 20% [128]. Таким образом, рекомендуется отложить выполнение плановых хирургических вмешательств до истечения 4-х недель (в идеале 3-х месяцев) после имплантации МС. При малейшей возможности необходимо продолжать лечение аспирином в течение всего периперационного периода [129].

В 2002г в медицинскую практику в Европе было введено использование стентов с лекарственным покрытием. Преимуществом СЛП, обуславливающим их широкое использование, является уменьшение риска развития рестеноза внутри стента, однако после установки СЛП первого поколения пациенты нуждались в назначении длительной (в течение 12 месяцев) ДДТ. Имелись сообщения о возрастании риска выполнения внесердечных операций вскоре после установки стента [126], а также риска тяжелых кардиальных осложнений в течение первых нескольких недель после внесердечных вмешательств у пациентов с имплантированными стентами [126, 130]. При установке СЛП второго и третьего поколений, на основании имеющихся данных, продолжительность ДДТ может быть ограничена шестью месяцами. Данные ряда исследований показывают, что после имплантации СЛП новейшего поколения с покрытием зотаролимузом или эверолимузом необходимая продолжительность ДДТ может быть еще меньше [131]. Согласно данным одного из РКИ, исходы лечения пациентов, которым выполнялись ЧКВ, одинаковы как при трехмесячной, так и при годичной продолжительности ДДТ [132].

У пациентов, которым реваскуляризация миокарда по поводу ОКС, ДДТ рекомендуется проводить в течение одного года, независимо от типа установленного стента. В целом, при планировании внесердечного хирургического вмешательства у больных, перенесших коронарное стентирование или ОКС, целесообразность раннего проведения внесердечных

операций при ряде заболеваний (например, злокачественных опухолях или аневризме) должна обсуждаться в контексте возможного развития тромбоза стента и соответственно этому планироваться тактика лечения.

Суммируя вышесказанное, рекомендуемая продолжительность ДДТ составляет не менее одного месяца после установки МС при стабильной ИБС [133], не менее 6-ти месяцев после установки СЛП нового поколения [133], и не менее одного года у пациентов, перенесших ОКС, независимо от использованной стратегии реваскуляризации [133]. Важно отметить, что при невозможности длительной отсрочки внесердечного хирургического вмешательства, возможно сокращение длительности ДДТ до одного и трех месяцев после установки МС и СЛП, соответственно, вне зависимости от тяжести ИБС. Такие внесердечные операции могут проводиться исключительно при условии круглосуточной работы рентгеноперационной с тем, чтобы оказать пациенту своевременную помощь при атеротромботических осложнениях. Вне зависимости от времени, прошедшего с момента установки СЛП до внесердечного оперативного вмешательства, однокомпонентную дезагрегантную терапию (желательно аспирином) необходимо продолжать.

У пациентов, которые нуждаются в выполнении срочной операции в течение нескольких дней, в соответствии с действующими Рекомендациями Европейского общества кардиологов, необходимо отменить клопидогрел и тикагрелор за пять дней, а прасугрел за семь дней до планируемого вмешательства, за исключением больных, у которых имеется высокий риск развития тромбоза [74]. В ряде недавних публикаций содержатся рекомендации по исследованию показателей функции тромбоцитов с целью определения оптимального временного промежутка для операции [134, 135]. Следует, однако, заметить, что в этих статьях не содержится данных по выбору оптимального типа лабораторного исследования, а также пороговых показателей длительности кровотечения, что свидетельствует о необходимости продолжения исследований в этой области.

В группе пациентов крайне высокого риска развития тромбоза стента, необходимо рассмотреть возможность внутривенного введения ингибиторов тромбоцитарного гликопротеина обратимого действия, например эптифибатид или тирофибана, в качестве переходной терапии. Новым высокоэффективным дезагрегантным препаратом для внутривенного является обратимый ингибитор $P2Y_{12}$ -рецепторов кангрелор, однако в настоящее время он еще не разрешен к применению [136]. Назначения низкомолекулярных гепаринов в качестве переходной терапии у этой категории пациентов необходимо избегать. ДДТ должна быть возобновлена как можно ско-

рее после выполнения операции, желательно в течение 48 часов.

4.2.3. Отмена антиагрегантной терапии

В случае возникновения обширных или угрожающих жизни кровотечений у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию, рекомендуется переливание тромбоцитарной массы.

4.3. Периоперационное ведение пациентов, принимающих антикоагулянты

Терапия антикоагулянтами связана с повышенным риском кровотечения при выполнении внесердечных хирургических вмешательств. У отдельных пациентов этот риск не превышает ожидаемую пользу от профилактики тромбоэмболических осложнений на фоне приема препарата, поэтому терапия антикоагулянтами должна быть продолжена или модифицирована в периоперационном периоде. У больных низкого риска развития тромбозов терапия антикоагулянтами должна быть приостановлена для минимизации геморрагических осложнений.

4.3.1. Антагонисты витамина К

Пациенты, принимающие непрямые пероральные антикоагулянты из группы антагонистов витамина К (АВК), относятся к категории высокого риска пери- и послеоперационных геморрагических осложнений. Хирургическая операция может рассматриваться как безопасная, если уровень международного нормализованного отношения (МНО) $\leq 1,5$; однако временное прерывание терапии антикоагулянтами у пациентов с высоким риском тромбоэмболий может быть опасным, и такие больные нуждаются в назначении переходной терапии, включающей назначение нефракционированных гепаринов (НФГ) или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) в терапевтических дозах [69, 137]. К данной категории относятся пациенты с:

- ФП и баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc (CH, АГ, Возраст ≥ 75 лет (2), СД, Инсульт (2) — Сосудистые заболевания, Возраст 65-74 лет и Пол (женский)) ≥ 4 *или*
- механическими протезами клапанов сердца, недавно имплантированными биологическими протезами клапанов *или*
- пластикой митрального клапана (в течение 3 месяцев) *или*
- недавним эпизодом тромбоэмболии (в последние 3 месяца) *или*
- тромбофилией.

В целом существуют более выраженные доказательства безопасности и эффективности переходной терапии с помощью НМГ по сравнению с НФГ [69, 137]. НМГ обычно назначаются подкожно один или два раза в сутки, доза рассчитывается с учетом веса пациента

Таблица 6

Фармакологические характеристики новых пероральных антикоагулянтов

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Мишень	IIa (тромбин)	Ха	Ха	Ха
Прием	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>
Время достижения максимальной концентрации (ч)	1,25-3	2-4	3-4	1-2
Про-лекарство	Да	Нет	Нет	Нет
Взаимодействия с продуктами питания	Нет	Нет	Нет	Нет
Биодоступность (%)	6,5	80-100	50	62
Взаимодействия с лекарственными препаратами	Ингибиторы или индукторы P gp	Ингибиторы или индукторы CYP3a4, Ингибиторы или индукторы P gp	Ингибиторы или индукторы CYP3a4, Ингибиторы или индукторы P gp	Ингибиторы P gp
Средний период полужизни (ч)	12-14	7-11 (11-13 у пожилых)	12	6-11
Почечных клиренс (%)	85	33	27	37-50
Режим дозирования	2 раза в сутки	1 раз в сутки	2 раза в сутки	1 раз в сутки

Сокращения: CYP3a4 — цитохром P450 3a4, P gp — тромбоцитарный гликопротеин.

и не требует лабораторного мониторинга. У пациентов с высоким риском тромбоэмболических осложнений рекомендовано назначение препарата дважды в день, а у пациентов с низким риском — профилактическое назначение один раз в сутки [137]. Последнее введение НМГ должно быть проведено не позже, чем за 12 часов перед предстоящей хирургической операцией. Более тщательный подбор дозы необходим у больных с умеренным или выраженным нарушением функции почек. Рекомендовано прекращение приема АВК за 3-5 дней перед хирургическим вмешательством (в зависимости от конкретного препарата), ежедневный контроль МНО до достижения целевых значений МНО $\leq 1,5$. Переходная терапия НМГ или НФГ может быть начата через сутки после отмены АВК или позже — при достижении уровня МНО < 2 .

Доказательства преимуществ внутривенной терапии НФГ у пациентов с механическими протезированными клапанами являются наиболее убедительными. В некоторых лечебных учреждениях внутривенное введение НФГ у подобных больных прекращается лишь за 4 часа до операции и продолжается после хирургического вмешательства вплоть до достижения целевых значений МНО [69]. МНО должно быть обязательно определено в день операции. Следует рассмотреть вопрос временной отмены хирургического вмешательства, если уровень МНО превышает 1,5. Терапия НМГ или НФГ возобновляется через 1-2 дня (минимум через 12 часов) после операции (в зависимости от состояния системы гемостаза) в прежней дозе. Назначение АВК также возобновляется на 1-2 день после операции при достижении адекватного гемостаза в нагрузочной дозе, равной предоперационной поддерживающей дозе +50% в течение двух последующих дней, а затем терапия продолжается в стандартной поддерживающей дозе.

Назначение НМГ или НФГ должно быть продолжено до достижения целевого уровня МНО. Кроме того, необходимо принимать во внимание и вид самого хирургического вмешательства, с учетом риска кровотечения и степени воздействия на гемостаз. К вмешательствам с высоким риском тяжелых геморрагических осложнений относятся процедуры, при которых невозможно выполнить компрессию сосуда. В таких случаях временная отмена непрямых антикоагулянтов и переход на НМГ являются обязательными. При выполнении операций с низким периоперационным риском тяжелых кровотечений, таких как катаракта или небольшие вмешательства на коже, нет необходимости в изменении режима антикоагулянтной терапии, тем не менее, желательным является поддержание МНО на нижней границе целевых значений.

4.3.2. Новые пероральные антикоагулянты (не относящиеся к антагонистам витамина К)

Новые пероральные антикоагулянты (НПОАК), такие как дабигатран (прямой ингибитор тромбина), ривароксабан, апиксабан или эдоксабан (прямые ингибиторы фактора Ха), имеют четко определенное начало и окончание действия и достаточно короткое время полувыведения (табл. 6). Поэтому проведение переходной терапии перед хирургическим вмешательством в большинстве случаев не требуется [138].

Исключением из этого правила являются пациенты с высоким риском тромбоэмболий, хирургическое вмешательство у которых откладывается на несколько суток. К общим рекомендациям относится временная отмена НПОАК за период, равный 2-3 периодам полужизни препарата, перед операциями со “стандартным” риском геморрагических осложнений; и за период, равный 4-5 периодам полужизни, перед

хирургическими вмешательствами с высоким риском кровотечений [139, 140]. Сегодня разрабатываются новые методы оценки степени активности различных НПОАК. В среднем, умеренное-тяжелое снижение функции почек приводит к увеличению риска кровотечений и должно сопровождаться более ранней отменой антикоагулянтов. В случае, если пациент получал терапию дабигатраном, который на 80% обладает почечным путем выведения из организма, время отмены препарата перед хирургическим вмешательством должно определяться индивидуальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [139,141]. В связи с описанными особенностями выведения препарата, функция почек является определяющей в подборе терапии дабигатраном. Кроме того, ранняя отмена терапии рекомендована для всех НПОАК, если риск кровотечения повышен.

Благодаря более быстрому началу действия НПОАК по сравнению с АВК, возобновление терапии после операции должно быть отложено на 1-2 дня (а в некоторых случаях — на 3-5 дней), когда вероятность развития послеоперационного кровотечения будет минимальной.

4.3.3. Устранение эффекта терапии антикоагулянтами

4.3.3.1. Антагонисты витамина К

Пациентам, получавшим АВК и нуждающимся в прекращении их антикоагуляционного действия в случае экстренной хирургической операции, показано внутривенное или пероральное назначение малых доз (2,5-5 мг) витамина К. Изменение показателей МНО после введения витамина К следует ожидать через 6-12 часов. Если же необходимо более быстрое прекращение эффекта антикоагулянтов, показано введение свежемороженой плазмы или концентрата протромбинового комплекса в дополнение к малым дозам витамина К (внутривенно или *per os*).

В случае экстренного хирургического вмешательства и необходимости незамедлительного прекращения антикоагулянтного эффекта у пациентов, получающих лечение НФГ, как правило, достаточно просто отмены терапии, так как нормальный уровень коагуляции восстанавливается обычно через 4 часа после отмены гепарина. При подкожном введении НФГ антикоагулянтный эффект может быть более пролонгированным, поэтому для быстрого устранения требуется введение антидота — протамин сульфата. Необходимая доза протамин сульфата рассчитывается исходя из количества единиц гепарина, введенных в течение последних двух часов. (<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/10807/spc>). Для инактивации действия одной Единицы гепарина натрия требуется одна Единица протамин сульфата.

На фоне терапии НМГ антикоагулянтный эффект может сохраняться в течение 8 часов с момента введе-



Рис. 2. Тактика ведения пациентов с кровотечением на фоне приема новых пероральных антикоагулянтов (не являющихся АВК). По материалам Camm et al. 2012 [144].

Примечание: * — для дабигатрана.

Сокращения: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, НПОАК — новые пероральные антикоагулянты, ОЦК — объем циркулирующей крови, rFVIIa — активированный рекомбинантный фактор VII.

ния последней дозы. В случае необходимости немедленного прекращения действия препарата требуется внутривенное введение протамин сульфата, однако следует учитывать, что невозможно добиться полной нейтрализации подавляющего воздействия на фактор Ха (в лучшем случае — на 50%).

4.3.3.2. Новые пероральные антикоагулянты

Если на фоне терапии НПОАК возникает тяжелое кровотечение, ввиду отсутствия специфических антидотов (которые в настоящее время разрабатываются) следует начать симптоматическую терапию (рис. 2). Предварительные данные свидетельствуют о положительном эффекте использования протромбинового комплекса или активированного протромбинового комплекса, когда кровотечение связано с назначением прямого ингибитора фактора Ха ривароксабана; кроме того введение этих препаратов может применяться в случае терапии апиксабаном [142] и дабигатраном [143]. Гемодиализ является эффективным методом элиминации из кровотока дабигатрана, однако никак не влияет на антикоагулянтную активность прямых ингибиторов фактора Ха (рис. 2).

Рекомендации по дезагрегантной терапии

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рекомендовано продолжать терапию аспирином в течение как минимум 4 недель после имплантации МС и в течение 3-12 месяцев после имплантации СЛП, за исключением ситуаций, когда риск хирургического кровотечения на фоне продолжающейся терапии аспирином неприемлемо высок.	I	C	
Необходимость и безопасность продолжения терапии аспирином в периоперационном периоде у пациентов, прежде получавших этот препарат, должны определяться индивидуально, основываясь на оценке риска периоперационного кровотечения и риска тромботических осложнений.	IIb	B	121, 122
Следует рассматривать временное прекращение терапии аспирином у пациентов, принимавших его ранее, если предполагаются трудности в контроле гемостаза во время хирургического вмешательства.	IIa	B	121, 122
Следует рассматривать продолжение терапии ингибиторами P2Y ₁₂ в течение как минимум 4 недель после имплантации МС и в течение 3-12 месяцев после имплантации СЛП, за исключением ситуаций, когда риск жизнеугрожающего хирургического кровотечения на фоне продолжающейся терапии неприемлемо высок.	IIa	C	
При необходимости выполнения хирургического вмешательства у пациентов, принимающих ингибиторы P2Y ₁₂ , следует, по возможности, отложить операцию как минимум на 5 суток после отмены тикагрелора и клопидогреля, и на 7 суток после отмены прасугреля, за исключением тех случаев, когда имеется высокий риск развития ишемических событий.	IIa	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: МС — металлический стент без лекарственного покрытия, СЛП — стент с лекарственным покрытием.

4.4. Реваскуляризация

Роль рутинной предварительной коронарографии и коронарной реваскуляризации остается неопределенной. Показания для проведения коронарографии и реваскуляризации миокарда у пациентов с имеющейся или подозреваемой ИБС, которым требуется выполнение крупного внесердечного хирургического вмешательства, аналогичны таковым у консервативных пациентов с ИБС, вне зависимости от предстоящей хирургической операции [74]. Оценка и контроль ишемии миокарда перед операцией рекомендован в том случае, если хирургическое вмешательство может быть отсрочено без опасности для здоровья

пациента. Однако, на сегодняшний день рутинное обследование пациентов с целью выявления (бессимптомной) ишемии миокарда перед внесердечным хирургическим вмешательством не показано.

Основной целью предварительной коронарной реваскуляризации является потенциальная возможность предупреждения периоперационной ишемии миокарда, которая может привести к некрозу или электрической/гемодинамической нестабильности во время операции. 2/3 пациентов, погибших во время внесердечного хирургического вмешательства вследствие ИМ, имели значимое поражение ствола левой коронарной артерии или трехсосудистое поражение [145]. При этом, у большинства из этих пациентов не отмечалось повреждение покрышки бляшки и только у трети были обнаружены признаки внутрикоронарного тромбоза. Эти данные позволяют сделать заключение, что большая часть летальных периоперационных ИМ являются следствием повышенной потребности миокарда в кислороде в условиях его ограниченной доставки, возникающей вследствие операционного стресса у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий, а следовательно подлежащими реваскуляризации. Однако у больных, которым выполнялась коронарография до внесердечного сосудистого хирургического вмешательства, в последующем было выявлено, что значительное число нелетальных ИМ возникало по причине разрыва покрышки атеросклеротической бляшки в артериях исходно без значимого стенозирования просвета. Такие находки не удивительны, принимая во внимание выраженные и сложные по механизму процессы, индуцирующие гемодинамический стресс во время операции, а именно хирургическую травму, воспаление, анестезию, интубацию, боль, гипотермию, кровотечение, анемию, голод и гиперкоагуляцию. Все это в результате приводит к множественным и сложным патофизиологическим реакциям [146].

База данных Coronary Artery Surgery Study (CASS) включает почти 25000 пациентов, страдающих ИБС, которые на первом этапе были рандомизированы в группу коронарной реваскуляризации (АКШ), либо в группу только медикаментозной терапии. Период наблюдения составил 10 лет, и за это время 3368 пациентам были выполнены внесердечные хирургические вмешательства [147]. Ретроспективный анализ данной популяции показал, что сосудистые, абдоминальные, а также большие хирургические операции на органах головы и шеи ассоциировались с более высоким риском развития периоперационного ИМ и смерти у пациентов группы консервативной тактики лечения ИБС. Кроме того, в исследовании было продемонстрировано, что клинически стабильные пациенты, перенесшие операцию АКШ несколько

лет назад, имели сниженный риск развития кардиальных осложнений в случае, если они нуждались в выполнении внесердечного хирургического вмешательства. Этот протективный эффект коронарной реваскуляризации был более выражен у пациентов с трехсосудистым поражением и/или сниженной систолической функцией ЛЖ, а также у тех, кто нуждался в выполнении операций высокого кардиального риска, и длился в течении как минимум 6 лет. Однако следует заметить, что исследование проводилось в то время, когда медикаментозная терапия не удовлетворяла существующим стандартам лечения. Можно сделать вывод, что бессимптомные пациенты, перенесшие АКШ в течение последних 6 лет, относительно защищены от развития ИМ при выполнении внесердечных хирургических вмешательств и могут быть направлены на операцию без рутинного выполнения предоперационных нагрузочных тестов. Однако это не может быть рекомендовано для пациентов со сниженной функцией ЛЖ. Как было проиллюстрировано в небольшой когорте из 211 пациентов, которым выполнялось внесердечное хирургическое вмешательство в течение одного года после АКШ, периоперационными предикторами однолетней смертности являлись: фракция выброса ЛЖ (ФВЛЖ) <45% ($P<0,001$), повышенное систолическое АД в правом желудочке ($P=0,003$), экстренная операция (ОШ=6,8), необходимость проведения диализа ($P=0,002$) и пролонгированная искусственная вентиляция легких ($P=0,003$) [148].

Как упоминалось ранее, пациенты, перенесшие стентирование коронарных артерий, могут иметь даже более высокий риск развития кардиальных осложнений во время или после внесердечного хирургического вмешательства, особенно в случае срочной или экстренной операции. В связи с этим, всегда, если это возможно, следует отложить выполнение внесердечной операции на срок 12 месяцев с момента имплантации СЛП [149]. Однако, согласно последним данным, частота кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств является допустимой при выполнении операций через 6 месяцев после имплантации СЛП нового поколения, или даже для ряда отдельных СЛП — через 3 месяца [126, 132, 150]. Вне зависимости от периода времени, прошедшего с момента имплантации СЛП, следует продолжить терапию аспирином периоперационно. Для стабильных/бессимптомных пациентов, перенесших ИМ и экстренное коронарное стентирование, сроки выполнения последующего планового внесердечного хирургического вмешательства во многом будут определяться типом имплантированного стента.

Рекомендации по определению временного интервала между коронарной реваскуляризацией и внесердечным хирургическим вмешательством у кардиологически стабильных/бессимптомных пациентов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Всех асимптомных пациентов, перенесших операцию АКШ в течение последних 6 лет, за исключением пациентов высокого риска, рекомендовано направлять на плановое внесердечное хирургическое вмешательство без предварительного выполнения коронарной ангиографии. ^d	I	B	147, 148
Следует рассматривать возможность выполнения планового внесердечного хирургического вмешательства не ранее, чем через 4 недели, а предпочтительно, через 3 месяца, после имплантации МС. ^d	Ila	B	129
Следует рассматривать возможность выполнения планового внесердечного хирургического вмешательства не ранее, чем через 12 месяцев после имплантации СЛП. Период времени может быть сокращен до 6 месяцев в случае имплантации СЛП нового поколения. ^d	Ila	B	149, 150
Для пациентов, перенесших баллонную ангиопластику, следует рассмотреть возможность отложить внесердечное хирургическое вмешательство как минимум на 2 недели с момента выполнения ангиопластики.	Ila	B	127, 151

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, подтверждающие уровень доказательности, ^d — терапия аспирином должна быть продолжена в периоперационном периоде.

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, МС — металлический стент без лекарственного покрытия, СЛП — стент с лекарственным покрытием.

4.4.1. Профилактическая коронарная реваскуляризация у пациентов с бессимптомными или стабильными формами ишемической болезни сердца

Представление четких рекомендаций по проведению профилактической реваскуляризации миокарда у пациентов с бессимптомными или стабильными формами ИБС затруднительно, так как большинство доказательных данных были получены в ретроспективных исследованиях и регистрах.

В исследовании Coronary Artery Revascularization Prophylaxis (CARP) изучалась эффективность медикаментозной терапии по сравнению с коронарной реваскуляризацией (АКШ или ЧКВ) у пациентов со стабильной ИБС перед крупными сосудистыми операциями [152]. Из общего числа 5859 пациентов, обследованных в 18 медицинских госпиталях для ветеранов в Соединенных Штатах Америки, 510 пациентов были включены в исследование. Отбор пациентов проводился на основании наличия повышенного риска развития периоперационных кардиальных осложнений, согласно оценке консультанта-кардиолога с учетом комбинации сердечно-сосудистых ФР и регистрации ишемии миокарда при выполнении

неинвазивных тестов. 28% пациентов имели 3 и более клинических ФР и 49% больных имели 2 и более критерия при расчёте модифицированного индекса кардиального риска Lee. Согласно результатам исследования, не было отмечено достоверных различий ни по уровню смертности, ни по частоте периоперационного ИМ в течение 2,7 лет наблюдения. Данные исследования CARP продемонстрировали, что рутинная профилактическая коронарная реваскуляризация перед сосудистым хирургическим вмешательством не улучшает клинические исходы у стабильных пациентов.

Второе проспективное РКИ включало 208 пациентов, отобранных согласно значению модифицированного индекса кардиального риска, которым планировалось выполнение крупного хирургического сосудистого вмешательства [153]. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: группу “избирательной стратегии” лечения, в которой пациентам выполнялась коронарография на основе данных неинвазивного тестирования; и группу “системной стратегии”, где всем пациентам рутинно проводилась коронарография перед операцией. Согласно результатам исследования, частота предварительной реваскуляризации миокарда была выше в группе “системной стратегии” (58,1% против 40,1%). Частота же периоперационных внутрибольничных неблагоприятных кардиальных событий (смерть, нелетальный ИМ, цереброваскулярные события, СН и необходимость выполнения новой коронарной реваскуляризации) хотя и была выше в группе “избирательной стратегии”, однако эти различия были недостоверны (11,7% в группе “избирательной стратегии” лечения против 4,8% в группе “системной стратегии”, $P=0,1$). Однако отдаленные исходы, включавшие выживаемость и отсутствие кардиальных событий, были достоверно лучше в группе системной стратегии.

В недавнем проспективном РКИ, сфокусированном на конкретном виде внесердечных хирургических вмешательств (операция КЭ) оценивалась роль предварительной коронарографии и коронарного стентирования у 426 пациентов без кардиальных симптомов или указаний на ИБС в анамнезе и имевших нормальные результаты электро- и эхокардиографии. Пациенты были рандомизированы в группу предварительной коронарографии и, при необходимости, коронарной реваскуляризации, и в группу без проведения коронарографии. Первичная комбинированная конечная точка включала частоту развития любых послеоперационных миокардиальных ишемических событий, а также частоту осложнений самой коронарографии и стентирования. У 68 пациентов (31%) из группы коронарографии были выявлены гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, 66 из этих пациентов было проведено коронарное стентирование (у 87% с имплантацией СЛП) и двум

больным выполнена операция АКШ. При этом неблагоприятных послеоперационных кардиальных событий в этой группе не было. В группе пациентов, которым коронарография не выполнялась, было зарегистрировано 9 ишемических событий (4,2%; $P=0,01$). Таким образом, в этой популяции пациентов рутинное выполнение коронарографии предполагает улучшение краткосрочных исходов [76].

Мета-анализ, включавший 3949 пациентов из 10 исследований, проведенных в период с 1996 по 2006гг (9 наблюдательных и одно РКИ CARP), в которых оценивалась роль предварительной коронарной реваскуляризации перед выполнением внесердечного хирургического вмешательства, не выявил достоверных различий по периоперационной смертности и частоте развития ИМ между группами предварительной коронарной реваскуляризации и только медикаментозного лечения (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,48-1,50 и ОШ 0,95; 95% ДИ 0,44-2,08, соответственно) [154]. Улучшение отдаленных исходов также не было зарегистрировано в группе предварительной коронарной реваскуляризации (ОШ 0,81; 95% ДИ 0,40-1,63 для смертности в отдаленном периоде; и ОШ 1,65; 95% ДИ 0,70-3,86 для отдаленных неблагоприятных кардиальных событий). В связи с этим, в категории бессимптомных пациентов или больных со стабильной ИБС профилактическая коронарография и, если необходимо, коронарная реваскуляризация перед внесердечным хирургическим вмешательством не показала какого-либо положительного влияния на периоперационную смертность, частоту развития ИМ, а также смертность и частоту неблагоприятных кардиальных событий в отдаленном периоде, по сравнению с оптимальной медикаментозной терапией.

При этом успешное выполнение внесердечной сосудистой операции без предварительной коронарной реваскуляризации у кардиологически стабильных пациентов не отрицает возможную необходимость в коронарной реваскуляризации в последующем. Несмотря на нехватку обширных научных данных, коронарная реваскуляризация может быть рекомендована у пациентов, имеющих сохраняющиеся признаки распространенной ишемии миокарда в предоперационном периоде планового внесердечного хирургического вмешательства, при этом показание аналогично таковому в ситуации, не связанной с предстоящим хирургическим лечением, и описаным в Рекомендациях ЕОК [56].

4.4.2. Вид профилактической коронарной реваскуляризации у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца

В отдельных случаях плановая внесердечная операция у пациентов со стабильными формами ИБС может быть отложена на несколько месяцев или

на год. Не существует единого мнения о стратегии реваскуляризации миокарда в такой ситуации. Представляется разумным провести кардиологическое обследование согласно рекомендациям ЕОК по стабильной стенокардии [56]. Реваскуляризация может рассматриваться с целью влияния на симптоматику и прогноз у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий. Все больные, которым планируется реваскуляризация миокарда, должны получать оптимальную медикаментозную терапию. Сроки проведения реваскуляризации довольно важны и зависят от клинической формы ИБС: стабильная стенокардия или ОКС. Тип реваскуляризации (АКШ или ЧКВ) в свою очередь определяется множественностью поражения коронарного русла и техническими возможностями, как это подробно описано в Рекомендациях ЕОК по реваскуляризации миокарда [74], новая версия которых опубликована в 2014г. ЧКВ должны выполняться для уменьшения симптоматики у стабильных симптомных пациентов с одно- или многососудистым поражением, у которых процедура технически выполнима и ее риск не превышает потенциальную пользу. Выбор между ЧКВ и АКШ, часто являющийся предметом споров, будет зависеть от нескольких факторов: согласно 5-летним результатам исследования SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery), операция АКШ должна оставаться стандартным методом лечения пациентов со сложными множественными стенозами (высокий или промежуточный балл по шкале SYNTAX). Для больных с менее сложным поражением коронарных артерий (низкий балл по шкале SYNTAX) ЧКВ является приемлемой альтернативой [155]. При условии наличия минимально выраженных симптомов или их отсутствия, пациенты могут лечиться только медикаментозно. В случае выполнения ЧКВ перед внесердечным хирургическим вмешательством, согласно предыдущей версии данных рекомендаций, предпочтительной является имплантация МС с целью уменьшения вынужденной задержки внесердечной операции; однако, если данные недавних исследований, изучавших новые СЛП, будут подтверждены, эти рекомендации могут потерять свою актуальность, и отдельные СЛП нового поколения смогут использоваться у пациентов низкого риска, которым требуется раннее выполнение внесердечного хирургического вмешательства [132]. В случае, когда внесердечная операция не может быть отложена, выполнение операции АКШ должно быть предпочтительной тактикой по сравнению с коронарным стентированием с использованием МС у пациентов с высоким риском рестеноза (малый диаметр сосуда, пролонгированный стеноз, необходимость имплантации нескольких стентов, поражение ствола левой коронарной артерии) до тех пор, пока более короткий период приема

ДДТ в случае использования нового поколения СЛП не будет доказан.

Рекомендации по профилактической коронарной реваскуляризации у кардиологически стабильных/бессимптомных пациентов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Выполнение реваскуляризации миокарда должно выполняться в соответствии с существующими рекомендациями по ведению пациентов со стабильной ИБС.	I	B	56
Отсроченная коронарная реваскуляризация после успешного выполнения внесердечного хирургического вмешательства должна быть рассмотрена в соответствии с существующими рекомендациями по ведению пациентов со стабильной ИБС.	I	C	
Профилактическая коронарная реваскуляризация перед хирургическим вмешательством высокого риска может рассматриваться в зависимости от распространенности стресс-индуцированного дефекта перфузии миокарда.	IIb	B	147
Рутинное выполнение профилактической коронарной реваскуляризации перед операциями низкого и промежуточного риска у больных с доказанной ИБС не рекомендовано.	III	B	152

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

4.4.3. Реваскуляризация миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST

На сегодняшний день не существует ни одного исследования, в котором анализировалась бы роль предварительной коронарной реваскуляризации у больных с ОКСбпST, нуждающихся в выполнении внесердечного хирургического вмешательства. Поэтому, если клиническое состояние, требующее выполнения внесердечной операции, не является жизнеугрожающим, приоритетным является лечение ОКСбпST. В этом случае следует руководствоваться рекомендациями ЕОК по лечению ОКСбпST 2011г [73]. В отношении вида коронарной реваскуляризации у пациентов, которым планируется в более поздние сроки выполнение внесердечной операции, то в большинстве случаев проводится ЧКВ. В отдельных случаях, когда внесердечное хирургическое вмешательство не может быть отложено надолго, предпочтение должно отдаваться ЧКВ с имплантацией МС, чтобы сократить период ожидания основной операции до 1 месяца (предпочтительно, до 3 месяцев), или имплантации стентов с лекарственным покрытием нового поколения, если результаты последних исследований подтвердят возможность более короткого периода назначения ДДТ

для этих стентов [156, 157]. В редких ситуациях стратегией выбора может быть изолированная ангиопластика, если при ее выполнении ожидаются положительные краткосрочные результаты. В этом случае достаточным может быть прием только аспирина, а не ДДТ [156].

Роль коронарной реваскуляризации у больных с ОКСбпST в последующем нуждающихся в выполнении внесердечного хирургического вмешательства, оценивалась в ретроспективном анализе, включавшем 16478 пациентов, которые в период с 1999 по 2004гг перенесли ИМ и последующую внесердечную операцию в течение не более 3 лет с момента развития ИМ: холецистэктомию, резекцию кишечника, хирургическое вмешательство на бедре и тазобедренном суставе, плановое протезирование брюшного отдела аорты или ампутацию нижних конечностей. Результаты исследования показали, что в группе больных, которым выполнялась коронарная реваскуляризация, отмечалось приблизительно 50% снижение риска развития повторного ИМ (5,1% против 10,0%; $P<0,001$), а также 30-дневной и однолетней смертности (5,2% против 11,3%; $P<0,001$ и 18,3% против 35,8%; $P<0,001$, соответственно) по сравнению с группой больных, которым реваскуляризация миокарда не проводилась. Таким образом, на примере данной довольно большой популяции, отражающей реальную практическую ситуацию в мире, было продемонстрировано, что пациенты с недавним ИМ могут иметь лучшие исходы в случае выполнения коронарной реваскуляризации перед внесердечным хирургическим вмешательством [158].

Рекомендации по рутинной реваскуляризации миокарда у больных с ОКСбпST

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
В случае если внесердечное хирургическое вмешательство может быть безопасно отложено, необходимо в первую очередь проводить диагностику и лечение ОКСбпST в соответствии с существующими клиническими рекомендациями.	I	A	73, 75, 133, 158
В случае редкого неблагоприятного сочетания жизнеугрожающего состояния, требующего экстренного внесердечного хирургического лечения, и ОКСбпST, решение должно приниматься индивидуально для каждого больного консилиумом специалистов с предпочтительной тактикой приоритетного хирургического лечения.	IIa	C	133
Для пациентов, перенесших внесердечное хирургическое вмешательство, рекомендовано последующее проведение агрессивного медикаментозного лечения и, при необходимости, реваскуляризации миокарда, согласно существующим клиническим рекомендациям по лечению ОКСбпST.	I	B	73

Для пациентов, у которых внесердечная операция должна быть проведена в относительно короткие сроки, и нуждающихся в коронарном стентировании, рекомендовано использовать СЛП нового поколения, МС или выполнять только баллонную ангиопластику.	I	B	151, 156
---	---	---	----------

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: МС — металлический стент без лекарственного покрытия, ОКСбпST — острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, СЛП — стент с лекарственным покрытием.

5. Отдельные заболевания

При ряде заболеваний требуется специальная предоперационная оценка и тактика ведения пациентов.

5.1. Хроническая сердечная недостаточность

Диагноз СН подразумевает наличие симптомов и признаков, типичных для СН, а также свидетельств сниженной систолической функции ЛЖ (СН со сниженной ФВЛЖ); или наличия нерасширенного левого желудочка с нормальной или почти нормальной систолической функцией на фоне соответствующего структурного заболевания сердца и/или диастолической дисфункции (СН с сохраненной ФВЛЖ) [159]. Частота встречаемости СН в развитых странах составляет 1-2%, однако достигает частоты $\geq 10\%$ среди пациентов 70 лет и старше [160].

СН — хорошо известный предиктор развития периоперационных и послеоперационных неблагоприятных кардиальных событий и важный фактор, включенный в несколько широко используемых шкал прогнозирования риска [41-43, 161-164]. Согласно данным крупного регистра, включившего 160000 пациентов в возрасте 65 лет и старше, которым были выполнены медицинские вмешательства, СН наблюдалась у 18% больных и, по сравнению с категорией пациентов с ИБС или пациентов без признаков СН, ассоциировалась с 63% увеличением риска периоперационной смертности и 51% увеличением риска повторной госпитализации по любым причинам в течение 30 суток [163]. Было показано, что снижение ФВЛЖ $\leq 35\%$ является сильным предиктором кардиальных осложнений после сосудистых хирургических вмешательств [165]. Прогностический вклад хронической СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ в периоперационную заболеваемость и смертность достоверно не определен. В одном из исследований не было обнаружено достоверных различий по частоте кардиальных событий внесердечных операций между пациентами с хронической СН с сохраненной и со сниженной ФВЛЖ [166]; в то время, как в другом исследовании только паци-

енты со значительно сниженной систолической функцией (ФВЛЖ <30%) продемонстрировали более высокую частоту периоперационных кардиальных событий по сравнению с пациентами с умеренно (ФВЛЖ 30-40%) или с незначительно сниженной (ФВЛЖ >40%, <50%) систолической функцией левого желудочка [167]. В отличие от пациентов с хронической СН со сниженной ФВЛЖ, больные с сохраненной систолической функцией были старше, среди них отмечалось большее количество женщин, страдающих АГ и ФП, однако меньшее число пациентов с ИБС; и в целом их прогноз также был благоприятнее [168]. В отсутствие достаточной доказательной базы, может быть рекомендовано сходное периоперационное ведение пациентов с СН как с сохраненной, так и со сниженной систолической функцией ЛЖ, с акцентом также и на другие параметры, такие как общий клинический статус, признаки перегрузки объемом и повышенный уровень натрийуретических пептидов.

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) является ключевым методом предоперационного обследования пациента с доказанной или подозреваемой СН. ФВЛЖ, а также объемы ЛЖ и левого предсердия должны оцениваться с помощью биплановых методов или трехмерной эхокардиографии [169]. Оценка функции клапанов и диастолической функции ЛЖ (например, изменение отношения E/e') является важной частью исследования [170], так же как и измерение диаметра нижней полой вены для определения степени объемной перегрузки и уровня АД в правом предсердии. Методы оценки деформации миокарда со стрейн-анализом могут быть полезны в выявлении дисфункции, не определяемой с помощью стандартных традиционных методов [170]. Сведения о структуре и функции сердца, полученные с помощью ТТЭ, предоставляют важную прогностическую информацию перед предстоящей внесердечной операцией [59, 171]. В связи с этим, следует рассматривать рутинное выполнение ТТЭ в популяции пациентов высокого хирургического риска; однако рутинная эхокардиография не является рекомендованной для каждого пациента перед операцией. В крупном канадском когортном исследовании рутинное выполнение эхокардиографии перед крупными сосудистыми хирургическими вмешательствами не приводило к уменьшению смертности или укорочению времени пребывания в стационаре после операции [172]. В случае экстренной внесердечной хирургии предоперационное выполнение ТТЭ может привести к значительным изменениям в диагнозе и тактике ведения [173]. У пациентов с неудовлетворительным качеством ультразвуковой визуализации МРТ является отличным методом предоперационной оценки как структуры, так и функции сердца [174].

Уровень натрийуретических пептидов (BNP или NT proBNP) строго коррелирует с прогнозом пациентов с СН, а также с уровнем пери- и послеоперационной заболеваемости и смертности [3, 175, 176]. В сравнении с только предоперационным измерением уровня натрийуретических пептидов, дополнительный контроль уровня натрийуретических пептидов после операции повышает прогностическую точность данного показателя и стратификацию риска развития комбинированного показателя смертности и частоты развития нелетального ИМ в течение первых 30 суток послеоперационного периода и после 180 суток с момента выполнения внесердечного хирургического вмешательства [55]. В связи с этим, оценка уровня натрийуретических пептидов должна являться рутинной частью предоперационного обследования, если дисфункция миокарда установлена или подозревается.

Наилучшая оценка общей функциональной способности пациента достигается с помощью проведения кардиопульмонального нагрузочного теста (СРХ/СРЕТ) [177]. Метод позволяет оценить как кардиальный, так и легочный резерв, и их сочетание, что является гораздо более надежным способом, чем оценка функциональной способности только по данным расспроса пациента. Анаэробный порог <11 мл O_2 /кг/мин является маркером повышенного риска [177]. В двух литературных обзорах оценивалась роль СРХ в предоперационном обследовании [178, 179]. Проведение мета-анализов затруднено в связи с выраженным различием в методологии и оценке исходов пациентов. На сегодняшний момент не существует “слепых” исследований, однако результаты СРХ могут влиять на решение вопроса о целесообразности выполнения хирургической операции у пациента с потенциально тяжелым заболеванием и неблагоприятным прогнозом. Авторы одной из вышеуказанных работ пришли к заключению, что нехватка прочной доказательной базы ограничивает рутинное использование СРХ в риск-стратификации пациентов перед выполнением крупных сосудистых хирургических вмешательств [178], в то время как другие специалисты утверждают, что пиковое потребление кислорода и, возможно, анаэробный порог, являются ценными предикторами периоперационной смертности и развития осложнений у больных, которым планируется выполнение внесердечных и внелегочных торако-абдоминальных операций [179].

В существующих рекомендациях ЕОК по лечению острой и хронической СН представлены убедительные доказательства необходимости применения иАПФ (или АРА в случае развития побочных эффектов на фоне терапии иАПФ) в оптимально переносимых дозах, бета-блокаторов и антагонистов альдостерона в качестве препаратов первого выбора у пациентов с хронической СН со сниженной ФВЛЖ, с целью благоприятного влияния на заболеваемость и смер-

ность [159]. Дигоксин является препаратом третьего выбора, и может быть рассмотрен в качестве дополнительного средства лечения пациентов, уже получающих рекомендованные препараты [159]. Все пациенты с СН, которым предстоит выполнение внесердечного хирургического вмешательства, должны получать оптимальную медикаментозную терапию согласно данным рекомендациям. Более того, пациенты с хронической СН со сниженной систолической функцией ЛЖ с ФВЛЖ $\leq 35\%$, блокадой левой ножки пучка Гиса и шириной комплекса QRS ≥ 120 мсек должны быть оценены с позиций необходимости проведения кардиоресинхронизирующей терапии (КРТ) или имплантации кардиовертера-дефибриллятора (КРТ-Д) перед выполнением внесердечного вмешательства [159]. Диуретики рекомендованы пациентам с СН, имеющим признаки или симптомы застоя жидкости (см. Раздел 4.1.7) [159].

У пациентов с впервые диагностированной тяжелой систолической СН внесердечная операция должна быть отложена как минимум на 3 месяца, чтобы дать возможность новым лекарственным препаратам и лечебным вмешательствам благоприятно повлиять на систолическую функцию ЛЖ и его ремоделирование [164]. Начало терапии высокими дозами бета-блокаторов [78] и/или иАПФ без адекватной титрации дозы незадолго до операции не рекомендовано. Пациенты с СН должны находиться в состоянии нормоволемии с оптимальной органной перфузией.

Несмотря на то, что по некоторым данным, продолжение приема иАПФ/АРА было сопряжено с увеличением риска гипотензии [180], согласно общим рекомендациям все препараты для лечения СН, включая иАПФ, АРА и бета-блокаторы, должны назначаться непрерывно до момента операции под тщательным мониторингом показателей гемодинамики с возмещением объема жидкости при необходимости. У пациентов с потенциально высоким риском возможного развития гипотонии может быть рассмотрено временное прекращение терапии за одни сутки перед хирургическим вмешательством. Также возможным является вечерний прием иАПФ/АРА накануне операции вместо утреннего приема непосредственно в день операции для снижения вероятности развития гипотонии. Напротив, терапия бета-блокаторами должна быть продолжена до дня операции, если возможно. В послеоперационном периоде препараты для лечения СН должны быть назначены максимально скоро, как только будет позволять клиническое состояние. Возможной альтернативой перорального приема может быть введение препаратов в назогастральный зонд или назначение биоэквивалентной дозы внутривенно. Пациенты с устройствами механической поддержки левого желудочка, которым необходимо выполнение внесердечного хирургического вмешательства, должны

в предоперационном периоде быть обследованы специалистами центров, отвечающих за имплантацию данных систем и последующее наблюдение. Больные с СН с сохраненной фракцией выброса имеют повышенную жесткость миокарда ЛЖ и повышенный риск развития отека легких и объемной перегрузки. Важными особенностями периоперационного ведения этих пациентов являются тщательный мониторинг волемического статуса, контроль постнагрузки и адекватная терапия диуретиками.

Диагностика послеоперационной СН может представлять трудности, так как часто имеет нетипичное течение и связана с этиологическими факторами, отличными от классических причин развития СН в ситуациях, не связанных с операцией. Обследование должно включать осмотр и физикальные данные, ЭКГ, повторное определение уровня маркеров некроза миокарда и натрийуретических пептидов, рентгенографию и эхокардиографию. Особое внимание следует уделять волемическому статусу, так как в интра- и раннем послеоперационном периоде часто бывают необходимы большие по объему инфузии, что после операции может вызвать гипervолемию и застой в малом круге кровообращения. В связи с этим необходим тщательный контроль баланса жидкости.

Как только причина развития СН в послеоперационном периоде установлена, терапия данного состояния не отличается от стандартной тактики ведения, не связанной с хирургическим лечением. Пациенты, у которых отмечалось развитие СН периоперационно, имеют более высокий риск повторных госпитализаций после хирургической процедуры, что доказывает необходимость тщательной подготовки к выписке из стационара и наблюдения амбулаторно, в идеале, с применением мультидисциплинарного подхода [159].

Рекомендации по ведению пациентов с СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов с установленной или подозреваемой СН, которым планируется выполнение внесердечного хирургического вмешательства, рекомендована оценка функции ЛЖ с помощью трансторакальной эхокардиографии и/или определения уровня натрийуретических пептидов, в случае, если недавно подобное обследование не проводилось.	I	A	55, 165, 167, 175, 176
Пациентам с установленной СН, которым планируется выполнение внесердечного хирургического вмешательства промежуточного или высокого риска, рекомендовано назначение оптимальной медикаментозной терапии, включающей бета-блокаторы, иАПФ или АРА, антагонисты альдостерона и диуретики, согласно существующим рекомендациям ЕОК по лечению СН.	I	A	159

Для пациентов с впервые диагностированной СН предпочтительно, чтобы выполнение хирургической операции промежуточного или высокого риска было отложено на срок не менее 3 месяцев с момента начала терапии СН, для возможности титрации дозы препаратов до максимальной эффективной и потенциального достижения улучшения функции ЛЖ.	I	C	164
Терапию бета-блокаторами у пациентов с СН рекомендовано продолжать непрерывно в периоперационном периоде, в то время как прием дозы иАПФ/АРА утром в день операции может быть пропущен, принимая во внимание уровень АД пациента. Если же иАПФ/АРА принимались непрерывно, необходим тщательный мониторинг показателей гемодинамики пациента и, при необходимости, адекватное возмещение объема жидкости.	I	C	
При отсутствии достаточного времени для титрации дозы в предоперационном периоде, назначение высокоскоростных доз бета-блокаторов непосредственно перед внесердечным хирургическим вмешательством у пациентов с СН не рекомендовано.	III	B	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность.

5.2. Артериальная гипертензия

Хотя в общем понимании АГ и является ФР, она не представляется очень сильным независимым предиктором развития ССО при выполнении хирургических операций. В систематическом обзоре и мета-анализе 30 обсервационных исследований наличие АГ перед операцией ассоциировалось с 35% увеличением риска развития кардиальных осложнений [181]; однако, неконтролируемое АД — одна из наиболее частых причин задержки хирургического лечения [182]. Если в ходе предоперационного обследования обнаружено повышенное АД, необходимо определить наличие поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний (ЭКГ, показатели функции почек, признаки СН) и начать медикаментозную терапию, направленную на снижение уровня АД до приемлемого уровня; это особенно важно для пациентов с сопутствующими ФР. Также важно подтвердить диагноз АГ с помощью повторных измерений АД или проведения амбулаторного мониторингирования АД, если необходимо [183].

Во время вводного наркоза активация симпатической системы может приводить к повышению АД на 15-20 мм рт.ст. у людей, не страдающих АГ [184].

У пациентов с нелеченной АГ эта реакция может быть более выраженной. По мере углубления анестезии больные с существующей АГ более предрасположены к нестабильности АД во время операции, что в свою очередь может привести к ишемии миокарда. Важно избегать резких повышений АД, однако следует помнить, что даже у пациентов с выраженной АГ давление может быть нестабильным, и развитие гипотонии — особенно когда она сопровождается рефлекторной тахикардией — может быть равно неблагоприятным состоянием. В исследовании, включавшем пациентов, страдающих АГ и СД перед внесердечными хирургическими вмешательствами, снижение АД более 20 мм рт.ст. в течение более часа являлось ФР развития осложнений [185]. Рекомендуется поддерживать АД в течение 70-100% времени операции на исходном уровне, что позволяет избежать выраженной тахикардии. Повышенное АД после операции часто вызвано беспокойством пациента после пробуждения от наркоза и болью, и может быть нормализовано после устранения действия этих факторов.

Основными причинами, приводящими к откладыванию хирургического вмешательства у пациентов с АГ, являются: плохо контролируемая АГ 3 степени (систолическое АД ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическое АД ≥ 110 мм рт.ст.), выявление конечной стадии поражения органов-мишеней, которые не были ранее диагностированы или пролечены, и подозрение на вторичный характер АГ с неизвестной этиологией. Для пациентов с АГ 1 или 2 степени (систолическое АД < 180 мм рт.ст.; диастолическое АД < 110 мм рт.ст.) нет доказательств преимущества задержки оперативного вмешательства с целью оптимизации гипотензивной терапии [182]. В этом случае назначение гипотензивных препаратов должно быть продолжено в периоперационном периоде. Для пациентов с АГ 3 степени необходимо взвесить потенциальную пользу от временного отказа от хирургического вмешательства и оптимизации медикаментозного лечения и потенциальный риск, связанный с задержкой операции. В РКИ в группе больных, у которых достигалось быстрое снижение АД с помощью нифедипина до операции, по сравнению с пациентами, у которых хирургическое вмешательство было временно отложено, отмечалась аналогичная частота осложнений, однако меньшая продолжительность госпитализации [186].

Не существует четких доказательств преимущества какого-либо вида антигипертензивной терапии над другими среди пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении. Ведение больных с АГ должно осуществляться в соответствии с имеющимися рекомендациями ЕОК [183]. Более подробная информация о периоперационном применении гипотензивных препаратов представлена в разделе 4.1.

Рекомендации по ведению пациентов с АГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Пациенты с впервые диагностированной АГ перед операцией должны быть обследованы с целью выявления поражения органов-мишеней и факторов сердечно-сосудистого риска.	I	C	
Следует избегать выраженных колебаний АД в периоперационном периоде у пациентов, страдающих АГ.	Ila	B	187
Допускается не откладывать внесердечное хирургическое вмешательство у пациентов с АГ 1 или 2 степени (систолическое АД < 180 мм рт.ст.; диастолическое АД < 10 мм рт.ст.).	Ilb	B	182

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

5.3. Поражение клапанов сердца

Пациенты с клапанными пороками сердца имеют повышенный риск развития периоперационных кардиальных осложнений при выполнении внесердечных хирургических вмешательств [69]. Степень риска значительно варьирует в зависимости от вида и тяжести поражения клапанов, а также от типа предстоящего хирургического вмешательства.

5.3.1. Обследование пациентов

Любому пациенту с установленным или подозреваемым клапанным пороком сердца, нуждающемуся в выполнении внесердечной операции, должно быть проведено эхокардиографическое исследование для оценки степени тяжести порока и его гемодинамических последствий. В особенности это необходимо при выслушивании шумов при аускультации сердца. При наличии тяжелого клапанного поражения, клиническая и эхокардиографическая оценка и, при необходимости, лечение должны быть проведены перед внесердечным хирургическим вмешательством. Общая оценка пациента с клапанными пороками сердца должна включать следующие ключевые моменты: определить степень тяжести порока, выявить наличие симптомов и их связь с поражением клапана, оценить риск оперативного лечения порока и риск развития кардиальных осложнений при выполнении внесердечного хирургического вмешательства в зависимости от типа операции. Общепринятая классификация внесердечных операций, подразделяющая их на три группы риска, представленная в таблице 3, может использоваться и у пациентов с клапанными пороками сердца.

5.3.2. Аортальный стеноз

Аортальный стеноз является наиболее часто встречающимся пороком сердца в Европе, особенно в популяции пожилых пациентов. Диагноз тяжелого

аортального стеноза устанавливается на основании комплексного подхода, опирающегося на оценку площади аортального отверстия (<1,0 см² или 0,6 см²/м² площади поверхности тела, за исключением пациентов с ожирением) и показателей трансклапанного потока (максимальная скорость 4 м/сек и средний градиент АД ≥40 мм рт.ст.).

Тяжелый аортальный стеноз является хорошо доказанным ФР периоперационной смертности и развития ИМ. В случае экстренного хирургического вмешательства у пациентов с тяжелым аортальным стенозом операция должна выполняться под более инвазивным контролем гемодинамики, с целью максимально быстрой коррекции изменений объема циркулирующей крови и частоты сердечного ритма. В случае планового хирургического вмешательства фактором, определяющим тактику ведения пациента, является наличие клинических симптомов [69].

У симптомных больных необходимо рассмотреть возможность протезирования аортального клапана перед внесердечным хирургическим вмешательством [69]. Если выполнение протезирования клапана невозможно (в силу высокого риска, связанного с наличием тяжелой сопутствующей патологии, или отказа пациента от операции) внесердечное хирургическое вмешательство должно быть проведено только в случае, если оно действительно необходимо. У пациентов с высоким риском или наличием противопоказаний к протезированию клапана разумными альтернативами перед внесердечным хирургическим вмешательством могут быть баллонная пластика аортального клапана или, что более предпочтительно, транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) [69]. При выборе между баллонной пластикой аортального клапана и TAVI следует руководствоваться влиянием внесердечного хирургического вмешательства на продолжительность жизни пациента, а также степенью срочности этой операции.

У асимптомных пациентов внесердечное хирургическое вмешательство низкого или промежуточного риска может быть безопасно выполнено [188]. При возможности, следует подтвердить отсутствие симптомов с помощью поведения нагрузочного тестирования. Если же планируется операция высокого риска, необходимо проведение дальнейшего клинического обследования с целью оценки риска протезирования аортального клапана. Если этот риск высок, плановое внесердечное хирургическое вмешательство может проводиться под инвазивным контролем гемодинамики только в случае его крайней необходимости. У остальных пациентов следует рассмотреть возможность выполнения протезирования аортального клапана первым этапом [69].

5.3.3. Митральный стеноз

У пациентов с незначительным митральным стенозом (площадь отверстия >1,5 см²) и у асимптомных

пациентов со значительным митральным стенозом (площадь отверстия $<1,5 \text{ см}^2$) и систолическим АД в легочной артерии менее 50 мм рт.ст. внесердечное хирургическое вмешательство может быть выполнено с относительно низким риском осложнений. Предоперационная хирургическая коррекция митрального стеноза в этой категории пациентов не показана. Обязательным является строгий контроль частоты сердечных сокращений во избежание нежелательной тахикардии, которая может вызвать отек легких. Тщательный контроль волемического статуса также важен. Развитие ФП может привести к ухудшению клинического состояния. У пациентов, имеющих высокий риск развития тромбоэмболических осложнений, важным является контроль показателей гемостаза [69, 189]. У асимптомных пациентов со значительным митральным стенозом и систолическим АД в легочной артерии более 50 мм рт.ст., а также у симптомных пациентов, риск внесердечного хирургического вмешательства достоверно выше. Таким больным может быть рекомендовано предварительное выполнение чрескожной митральной комиссуротомии (или открытого протезирования митрального клапана), особенно перед операцией высокого кардиального риска [69, 189].

5.3.4. Первичная аортальная и митральная регургитация

Незначительная аортальная и митральная регургитация не являются независимыми предикторами повышенного риска развития кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств. У асимптомных пациентов с тяжелой аортальной или митральной регургитацией и сохраненной систолической функцией ЛЖ внесердечная операция может быть поведена без дополнительного риска. Симптомные пациенты, а также бессимптомные, но со значительно сниженной систолической функцией (ФВЛЖ $<30\%$) представляют категорию больных с высоким риском развития кардиальных осложнений, и внесердечное хирургическое вмешательство у них должно выполняться только в случае его строгой необходимости [69]. Положительное влияние на периоперационное течение у пациентов с тяжелой аортальной или митральной регургитацией и СН может оказать оптимизация медикаментозной терапии, направленная на максимальную стабилизацию гемодинамики перед хирургическим вмешательством (см. Раздел 5.1).

5.3.5. Вторичная митральная регургитация

Вторичная митральная регургитация развивается в результате патологического ремоделирования ЛЖ и, как следствие, изменения подклапанного аппарата при структурно неизменном клапане. В случае предстоящего внесердечного хирургического вмешательства, обследование и ведение данной категории пациентов должно осуществляться

согласно рекомендациям по ведению больных с дисфункцией левого желудочка и, в случае ишемической этиологии вторичной митральной регургитации, согласно рекомендациям по лечению ИБС. Так как выраженность вторичной митральной регургитации зависит от пред- и постнагрузки, особое внимание должно быть уделено оценке волемического статуса и сердечного ритма в течение периоперационного периода.

5.3.6. Пациенты с протезированными клапанами сердца

Пациенты, которым прежде выполнялась хирургическая коррекция клапанного порока и было проведено протезирование клапана, могут быть направлены на внесердечное хирургическое вмешательство без дополнительного риска в том случае, если нет доказательств дисфункции клапана или желудочка. В современной практике основной проблемой является необходимость изменения режима антикоагулянтной терапии в периоперационном периоде с временной заменой пероральных антикоагулянтов на НФГ или НМГ в терапевтических дозах (см. Раздел 4.3).

5.3.7. Профилактика инфекционного эндокардита

Показания для антибиотикопрофилактики ограничиваются категорией пациентов высокого риска перед предстоящим стоматологическим вмешательством; однако неспецифическая профилактика остается рекомендованной у всех больных со средним или высоким риском развития инфекционного эндокардита. Это особенно важно в отношении внесердечных хирургических операций, потенциально увеличивающих частоту случаев ятрогенного инфекционного эндокардита. Профилактика инфекционного эндокардита подробно описана в соответствующих рекомендациях ЕОК [190].

Рекомендации по ведению пациентов с клапанными пороками сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Проведение клинического и эхокардиографического обследования рекомендовано у всех пациентов с известным или подозреваемым клапанным пороком сердца, которым предстоит плановое внесердечное хирургическое вмешательство промежуточного или высокого риска.	I	C	69
Протезирование аортального клапана рекомендовано у симптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом перед плановой внесердечной операцией в том случае, если они не имеют высокого риска неблагоприятных событий во время кардиохирургического вмешательства.	I	B	

Протезирование аортального клапана может рассматриваться у бессимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом перед плановой внесердечной операцией высокого риска в том случае, если они не имеют высокого риска неблагоприятных событий во время кардиохирургического вмешательства.	Ila	C
Выполнение плановой внесердечной хирургической операции низкого или промежуточного риска может рассматриваться у асимптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом без предварительных манипуляций на аортальном клапане.	Ila	C
Возможность предварительного выполнения TAVI или баллонной пластики аортального клапана должна быть оценена консилиумом специалистов для симптомных пациентов с тяжелым аортальным стенозом, которым предстоит выполнение планового внесердечного хирургического вмешательства, и которые имеют высокий риск неблагоприятного исхода при протезировании аортального клапана.	Ila	C
Выполнение плановой внесердечной хирургической операции первым этапом может рассматриваться у пациентов с тяжелой аортальной или митральной регургитацией и не имеющих выраженную сердечную недостаточность или дисфункцию ЛЖ.	Ila	C
Чрескожная митральная комиссуротомия может рассматриваться у пациентов с тяжелым митральным стенозом и симптомами легочной гипертензии перед плановым внесердечным хирургическим вмешательством промежуточного или высокого риска.	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

5.4. Аритмии

Аритмии являются важной причиной возникновения осложнений и смертности в периоперационном периоде. Хотя механизмы развития аритмий у пациентов со структурным поражением сердца относительно хорошо известны, изменяющееся влияние и дисбаланс физиологических факторов у пациентов во время хирургического вмешательства менее изучены. Пациент с анамнестическими данными о нарушениях ритма сердца должен быть обследован кардиологом перед операцией. Такие аритмии, как ФП и желудочковая тахикардия (ЖТ), часто являются проявлением структурного заболевания миокарда, и поэтому выявление этих нарушений ритма должно сопровождаться подробным обследованием, включающим выполнение эхокардиографии перед операцией.

5.4.1. Впервые возникшие желудочковые аритмии в периоперационном периоде

Желудочковые аритмии, в том числе, желудочковые экстрасистолы (ЖЭС) и ЖТ, встречаются довольно часто, особенно у пациентов высокого риска. Мономорфная ЖТ может быть следствием рубцовых изменений миокарда, в то время, как полиморфная ЖТ часто является результатом острой ишемии миокарда. Поэтому выявление такого рода аритмий должно повлечь за собой тщательное обследование пациента, включающее проведение эхокардиографии, коронарографии (и реваскуляризации миокарда) и в отдельных случаях, инвазивного электрофизиологического исследования при необходимости.

Этапы лечения ЖЭС включают выявление и коррекцию устранимых причин развития аритмии (например, гипоксии, гипокалиемии и гипомagneмии). Не существует убедительных доказательств, что ЖЭС или неустойчивая ЖТ ассоциированы с худшим прогнозом, или что проведение антиаритмической терапии положительно влияет на частоту периоперационных осложнений.

Согласно рекомендациям Американского Колледжа Кардиологов / Американской Ассоциации Сердца / Европейского Общества Кардиологов по ведению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти, устойчивая мономорфная ЖТ, сопровождающаяся нарушениями гемодинамики, независимо от причины ее возникновения, должна быть купирована с помощью электрической кардиоверсии. Внутривенное введение амиодарона может использоваться в качестве начальной терапии устойчивой мономорфной ЖТ для предотвращения рецидивов в последующем [191].

Для купирования фибрилляции желудочков и устойчивой полиморфной ЖТ требуется проведение незамедлительной дефибрилляции. У пациентов с повторными эпизодами устойчивой полиморфной желудочковой тахикардии положительным эффектом обладают бета-блокаторы, особенно если ишемия миокарда подозревается или не может быть исключена. Амиодарон является разумным выбором при лечении пациентов с рецидивирующей полиморфной ЖТ при отсутствии синдрома удлиненного QT [191]. В случае развития Torsade de pointes (TdP) любые лекарственные препараты, которые могут послужить причиной ее возникновения, должны быть отменены, а также нормализован баланс электролитов. У пациентов с Torsade de pointes и синдромом удлиненного QT должно быть рассмотрено назначение сульфата магния [192]. Возможным способом лечения TdP у пациентов с синусовой брадикардией может быть терапия бета-блокаторами в сочетании с временной кардиостимуляцией. Изопротеренол реко-

мендован пациентам с повторными пауза-зависимыми эпизодами TdP, не страдающим врожденным синдромом удлиненного интервала QT [191].

Если диагноз неясен, тахикардия с широкими комплексами QRS априори должна рассматриваться как желудочковая, пока не доказано обратное. Блокаторы Са каналов, такие как верапамил и дилтиазем, не следует использовать для купирования тахикардии с широкими комплексами QRS неизвестного генеза, особенно у пациентов, имеющих дисфункцию миокарда [191].

5.4.2. Ведение пациентов с суправентрикулярными аритмиями и фибрилляцией предсердий в периоперационном периоде

Суправентрикулярные нарушения ритма и ФП в периоперационном периоде встречаются чаще, чем желудочковые аритмии. Этиология этих нарушений ритма мультифакторная. Симпатическая активность, как первичный автономный механизм, может провоцировать возникновение ФП.

В начале медикаментозной терапии следует также устранить все возможные факторы, усугубляющие аритмию, такие как дыхательная недостаточность или нарушение баланса электролитов. Медикаментозное лечение суправентрикулярной экстрасистолы не рекомендуется. Для купирования суправентрикулярной тахикардии (СВТ) в отдельных случаях может использоваться маневр Вальсальвы, обычно этот вид тахикардии также хорошо поддается лечению аденозином. В случае непрерывно или часто рецидивирующей СВТ в периоперационном периоде, когда требуется профилактическая антиаритмическая терапия, могут быть использованы бета-блокаторы, антагонисты кальция или амиодарон. В редких случаях, например у пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и ФП с признаками преэкситации (а также с учетом экстренности и характера оперативного вмешательства), может быть проведена катетерная абляция морфологического субстрата аритмии перед операцией.

Основной целью периоперационного лечения ФП обычно является контроль желудочкового ритма. Согласно рекомендациям ЕОК по лечению пациентов с ФП, препаратами выбора для достижения контроля за частотой сердечных сокращений являются бета-блокаторы и антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем) [144]. Амиодарон также может быть использован в качестве препарата первой линии у пациентов с СН, в то время, как дигоксин часто оказывается неэффективным в условиях повышенного адренергического фона, каким является хирургическое вмешательство. Было продемонстрировано, что бета-блокаторы вызывают более быстрое восстановление синусового ритма у пациентов с ФП в отделении интенсивной терапии (ОИТ) после внесердеч-

ной операции [193]. Необходимость антикоагулянтной терапии должна определяться индивидуально в каждой клинической ситуации.

5.4.3. Периоперационные брадиаритмии

Брадиаритмии в периоперационном периоде обычно хорошо поддаются коррекции с помощью медикаментозной терапии; необходимость временной кардиостимуляции возникает редко. Профилактическое использование кардиостимуляции перед внесердечным хирургическим вмешательством не рекомендовано. Установка временного или постоянного кардиостимулятора может быть оправдана в предоперационном периоде у пациентов с полной АВ-блокадой или симптомными эпизодами асистолии. Показания к проведению временной кардиостимуляции в периоперационном периоде в основном не отличаются от показаний для имплантации постоянного кардиостимулятора. Бессимптомные пациенты с двухпучковой блокадой вне зависимости от наличия дополнительной АВ-блокады 1 степени не нуждаются в проведении временной кардиостимуляции, однако желательным является доступность наружного кардиостимулятора для проведения чрескожной стимуляции при необходимости.

5.4.4. Периоперационное ведение пациентов с имплантированным кардиостимулятором/кардиовертером-дефибриллятором

Пациенты с временным кардиостимулятором, позволяющим проводить чрескожную стимуляцию, могут быть безопасно направлены на оперативное лечение [194]. Использование монополярной электрокоагуляции сопряжено со значительным риском, так как электрические разряды могут подавить генерацию импульсов кардиостимулятором или вызвать перепрограммирование устройства. Этих нежелательных последствий можно избежать или минимизировать, используя биполярную коагуляцию и правильно позиционируя заземление электрокоагулятора. Также снизить воздействие на электрокардиостимулятор можно, располагая коагулятор максимально далеко от корпуса кардиостимулятора, используя только короткие серии электрических импульсов и максимально низкую амплитуду. При этом кардиостимулятор должен быть заранее переведен в режим асинхронной стимуляции (или с отключенной функцией восприятия сигналов) у пейсмекер-зависимых пациентов. Легче всего это можно сделать непосредственно в операционной, положив магнит на кожу над корпусом кардиостимулятора. Пациенты, у которых ритм сердца не является оптимальным, в послеоперационном периоде должны пройти проверку кардиостимулятора с адекватным программированием устройства и установкой соответствующих параметров стимуляции и восприятия.

Воздействие на работу имплантированного кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) также может возникать в ходе внесердечного хирургического вмешательства в результате генерации электрических импульсов электрокоагулятором. На время операции ИКД должен быть отключен и затем включен в восстановительном режиме перед переводом пациента в палату. Функция дефибриллятора в ИКД может также быть временно инактивирована с помощью магнита, который следует расположить на коже над корпусом устройства. На период времени, пока дефибриллятор неактивен, в пределах мгновенной доступности должен находиться аппарат для проведения наружной дефибрилляции при необходимости.

Рекомендации по лечению желудочковых нарушений ритма

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендовано продолжение терапии пероральными антиаритмическими препаратами перед операцией.	I	C
Антиаритмическая медикаментозная терапия рекомендована у пациентов с устойчивой ЖТ, в зависимости от клинической ситуации.	I	C
Антиаритмическая медикаментозная терапия не рекомендована для лечения ЖЭС.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия.

Рекомендации по лечению наджелудочковых нарушений ритма

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендовано продолжение терапии пероральными антиаритмическими препаратами перед операцией.	I	C
В случае нестабильной гемодинамики на фоне аритмии рекомендована электрическая кардиоверсия.	I	C
Для купирования СВТ у пациентов со стабильной гемодинамикой рекомендовано проведение маневра Вальсальвы и антиаритмической терапии.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: СВТ — суправентрикулярная тахикардия.

Рекомендации по лечению брадиаритмий и по кардиостимуляции

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания для проведения временной кардиостимуляции в периоперационном периоде не отличаются от таковых в обычной ситуации.	I	C
Рекомендуется, чтобы в лечебном учреждении имелся специалист, обеспечивающий программирование имплантированных антиаритмических устройств до и после хирургического вмешательства.	I	C

У пациентов с ИКД, чьи устройства были отключены перед операцией, должен проводиться непрерывный мониторинг сердечного ритма на протяжении всего периода отключения. Устройства для проведения наружной дефибрилляции должны быть постоянно готовы к использованию при необходимости.	I	C
Рутинное применение временной кардиостимуляции в периоперационном периоде у пациентов с бессимптомной двух- или трехпучковой блокадой не рекомендовано.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

5.5. Заболевания почек

Нарушение функции почек ассоциировано со значительным увеличением риска ССЗ и является независимым ФР развития неблагоприятных послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений, включая ИМ, инсульт и прогрессирование СН. Развитие острого почечного повреждения (ОПП) после крупных хирургических вмешательств повышает показатели отдаленной смертности у пациентов с исходно нормальной функцией почек [195]. ФР развития послеоперационного ОПП при внесердечных хирургических вмешательствах были признаны: возраст старше 56 лет, мужской пол, клинически выраженная СН, наличие асцита, гипертензии, экстренное хирургическое вмешательство, интраперитонеальная хирургия, повышение уровня креатинина до операции и СД. Для пациентов, имеющих 6 из перечисленных факторов и более риск развития ОПП составляет 10%, а соотношение рисков (Hazard Ratio) по сравнению с категорией больных, имеющих менее 3 ФР — 46 [196]. Более того, отягощающее действие хронической болезни почек (ХБП) на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность не зависит от наличия АГ и СД.

ХБП диагностируется при наличии сниженной функции почек или повышенной протеинурии в двух или более анализах, проведенных с минимальным временным интервалом в 3 месяца. В данном случае необходимо рассчитать СКФ по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), в которой в качестве переменных используются пол, возраст, раса и уровень креатинина плазмы крови. Дополнительно необходимо оценить протеинурию с помощью расчета отношения альбумина к креатину мочи. ХБП таким образом классифицируется на 6 стадий по уровню СКФ и на 3 стадии по выраженности протеинурии [197]. Сравнительная характеристика наиболее недавних определений ОПП приведена в таблице 7.

В рутинной практике функция почек может быть оценена с применением формулы Cockcroft-Gault или с помощью расчёта СКФ по уровню креатинина плазмы с использованием формулы из исследования Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) или уравнения CKD-EPI. Применение новых биомарке-

Таблица 7

Сравнительная характеристика определения острого почечного повреждения

Количество мочи (общее для всех)	Стадия по KDIGO [198, 199] Уровень креатинина плазмы		Стадия по AKIN Уровень креатинина плазмы		Класс RIFLE Уровень креатинина плазмы или СКФ	
<0,5 мл/кг/ч за 6 часов	Стадия 1	Повышение в 1,5-1,9 раз от исходного или ≥ 27 мкмоль/л ($\geq 0,3$ мг/дл)	Стадия 1	Повышение >150-200% (в 1,5-2 раза) от исходного или ≥ 27 мкмоль/л ($\geq 0,3$ мг/дл)	Риск	Повышение уровня креатинина в 1,5 раза или снижение СКФ >25%
<0,5 мл/кг/ч за 12 часов	Стадия 2	Повышение в 2-2,9 раз от исходного	Стадия 2	Повышение >200-300% (в 2-3 раза) от исходного	Повреждение	Повышение уровня креатинина в 2 раза или снижение СКФ >50%
<0,3 мл/кг/ч за 24 часа или анурия в течение 12 часов	Стадия 3	Повышение в 3 раза и более от исходного или повышение креатинина ≥ 354 мкмоль/л (≥ 4 мг/дл) или ЗПТ	Стадия 3	Повышение >300% (в 3 раза и более) от исходного или ≥ 354 мкмоль/л (≥ 4 мг/дл) с острым повышением >44 мкмоль/л ($>0,5$ мг/дл) или ЗПТ	Недостаточность	Повышение уровня креатинина в 3 раза или уровень креатинина ≥ 354 мкмоль/л (>4 мг/дл) с острым повышением ≥ 44 мкмоль/л ($>0,5$ мг/дл) или снижение СКФ >75%
					КСБП	КСБВ >3 месяцев

Сокращения: ОПП — острое почечное повреждение, AKIN — Acute Kidney Injury Network, КСБП — конечная стадия болезни почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, KDIGO — Kidney Disease: Improving Global Outcomes, RIFLE — Risk, Injury, Failure, Loss, End-stage renal disease, ЗПТ — заместительная почечная терапия.

ров в диагностике ОПП все еще является предметом исследований. Нормальные значения СКФ составляют 100-130 мл/мин/1,73 м² у мужчин молодого возраста и 90-120 мл/мин/1,73 м² у молодых женщин, варьируя в зависимости от пола, возраста и площади поверхности тела. Пороговое значение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² достоверно коррелирует с повышенной частотой развития крупных сердечно-сосудистых событий. Важно заблаговременное выявление пациентов, имеющих высокий риск периоперационного ухудшения функции почек с целью проведения поддерживающей терапии, такой как обеспечение адекватного внутрисосудистого объема жидкости для почечной перфузии и использование вазопрессоров [198].

Восприимчивость почек к развитию ОПП под действием определенного повреждающего фактора была описана во многочисленных обсервационных исследованиях [199]. Наиболее частыми причинами развития ОПП у кардиологических пациентов, находящихся на стационарном лечении, являются сочетание низкого сердечного выброса / высокого венозного давления и/или введение йодсодержащих контрастных веществ во время диагностических и лечебных эндоваскулярных процедур. Контраст-индуцированным ОПП (КИ-ОПП) называют повышение уровня креатинина плазмы на 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) или на 25% от исходного уровня в течение 48 часов (или на 5-10% в течение 12 часов) с момента введения контраста. Этому подвержены до 15% пациентов с хронической дисфункцией почек, которым выполняются ангиографические исследования [200]. Не смотря на то, что большинство случаев КИ-ОПП разрешаются самопроизвольно с восстановлением почечной функции до нормы в течение 7 суток после

процедуры, у части из этих пациентов (0,5-12%) развивается клинически выраженная почечная недостаточность, ассоциирующаяся с повышенной заболеваемостью и смертностью. В отдельных случаях развития тяжелой почечной недостаточности требуется замещающая терапия и возможно развитие устойчивого почечного повреждения. В патогенезе КИ-ОПП играют роль множество факторов, в том числе, понижение гломерулярной фильтрации, почечная гипоперфузия, ишемия мозгового слоя почек, прямое токсическое воздействие на канальцы радикалов кислорода и прямое токсическое воздействие на клетки контрастного вещества.

Существует целый ряд шкал для оценки и прогнозирования КИ-ОПП. Они включают экстренность процедуры, исходную функцию почек, СД и объем вводимого контраста. Было предложено несколько стратегий по предупреждению развития КИ-ОПП, в том числе, минимизация объема контрастного вещества, использование контрастных агентов, обладающих меньшей нефротоксичностью, проведение профилактической заместительной почечной терапии, гидратация и использование лекарственных средств, противодействующих нефротоксичным свойствам ангиографического контраста [198].

Взаимосвязь между объемом вводимого контраста и развитием КИ-ОПП хорошо известна, и превышение максимально допустимой дозы контрастного вещества (объем контраста / СКФ) выражено коррелирует с развитием КИ-ОПП. Влияние осмолярности контраста на нефротоксичность было изучено в ряде РКИ, имеющих различные результаты; однако на основании ряда мета-анализов можно сделать вывод, что у пациентов с мягкой, умеренной и тяжелой ХБП при проведении рентгеноконтрастной анги-

ографии рекомендуется использование низкоосмолярных или изоосмолярных контрастных веществ. Многие исследования оценивали роль почечной заместительной терапии в профилактике КИ-ОПП [201]. Однако, хотя почечная заместительная терапия и оказывает положительный эффект в снижении частоты КИ-ОПП у пациентов с ХБП 4-5 стадии (относительный риск 0,19; $P < 0,001$), проведение гемодиализа не имеет преимуществ (и даже оказывает потенциальный вред) в предупреждении развития КИ-ОПП у пациентов с исходной ХБП ≤ 3 стадии.

Наиболее эффективным методом снижения риска развития КИ-ОПП является предварительная гидратация с помощью внутривенного введения изотонических растворов [198]. С этой целью могут использоваться физиологический раствор или изотонический раствор гидрокарбоната натрия (1,26%), при этом важным преимуществом является то, что на проведение предоперационной гидратации требуется лишь один час, и поэтому это может быть предпочтительной стратегией у пациентов, нуждающихся в экстренном или амбулаторном вмешательстве [202]. N-ацетилцистеин может также рассматриваться в качестве средства профилактики КИ-ОПП, принимая во внимание его низкую стоимость и низкую токсичность, однако доказательства его эффективности пока остаются сомнительными. В ряде небольших исследований было показано, что алкализация мочи с помощью различных средств (гидрокарбонат, цитрат натрия/калия, ацетазоламид) приводит к снижению частоты развития контраст-индуцированной нефропатии. Также недавно появилась многообещающая информация о полезной роли высокодозовой терапии статинами в профилактике КИ-ОПП [203]. Несмотря на то, что с теоретических позиций петлевые диуретики должны оказывать положительное влияние на ранних или выраженных стадиях ОПП, эти данные не были подтверждены в исследованиях, и поэтому применение диуретиков с целью профилактики или лечения ОПП не рекомендовано [198].

Рекомендации по оценке и поддержанию функции почек

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациенты, которым показано выполнение рентгеноконтрастных процедур			
Всем пациентам следует проводить оценку риска КИ-ОПП.	Ila	C	
Профилактика контрастиндуцированной нефропатии у пациентов с умеренной или умеренной-тяжелой ХБП			
Рекомендовано проведение гидратации с использованием изотонического раствора перед введением контраста.	I	A	198
Рекомендовано использование НОК или ИОК.	I	A	198
Рекомендована минимизация объема вводимого контраста.	I	B	198

Следует рассматривать проведение гидратации с использованием гидрокарбоната натрия перед введением контрастного вещества.	Ila	A	202
Следует рассматривать краткосрочную высокодозовую терапию статинами.	Ila	B	203
Пациенты с тяжелой ХБП			
У пациентов с ХБП 4-5 стадии можно рассматривать проведение профилактического гемодиализа перед сложными процедурами или хирургическими вмешательствами высокого риска.	Ilb	B	201
У пациентов с ХБП ≤ 3 стадии профилактическое проведение гемодиализа не рекомендовано.	III	B	201

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХБП — хроническая болезнь почек, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, КИ-ОПП — контраст индуцированное острое повреждение почек, НОК — низкоосмолярные контрастные вещества, ИОК — изоосмолярные контрастные вещества.

5.6. Цереброваскулярные заболевания

Большинство литературных данных, касающихся периоперационных инсультов, относятся к кардиохирургии, составляя 2-10% в зависимости от типа операции [204]. В отношении внесердечных хирургических вмешательств, имеются данные о частоте периоперационных инсультов 0,08-0,7% в общей хирургии, 0,2-0,9% при выполнении ортопедических операций, 0,6-0,9% при хирургии легких и 0,8-3,0% при операциях на периферических артериях [204, 205]. При этом летальность достигает 18-26% [204, 205]. В недавнем анализе исходов внесердечных хирургических вмешательств у 523059 пациентов указывается более низкая частота периоперационных инсультов (0,1%) [206]. Развитие этого события было связано с 700%-ым увеличением периоперационной смертности и увеличением абсолютного риска на 20%. В ходе многофакторного анализа были выделены следующие независимые предикторы риска развития периоперационного инсульта: возраст, перенесенный ИМ в последние 6 месяцев перед хирургическим вмешательством, острая почечная недостаточность, перенесенный инсульт или ТИА, гемодиализ, АГ, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и табакокурение; в то время, как высокий индекс массы тела напротив ассоциировался со снижением риска инсульта [206].

По своей природе большинство периоперационных инсультов носят ишемический или кардиоэмболический характер, при этом частым сопутствующим состоянием является ФП. Основными провоцирующими факторами развития инсульта являются прерывание антикоагулянтной терапии и гиперкоагуляционное состояние, связанное с хирургической травмой. К дополнительным этиологическим факторам

относятся атероземболизм из аорты или ветвей дуги аорты и локальный атеротромбоз при наличии исходного поражения мелких внутричерепных артерий. Гипоперфузия, связанная с периперационной артериальной гипотонией и/или выраженными стенозами сосудов шеи, является нечастой причиной периперационного инсульта [207]. Также среди редких причин периперационного нарушения мозгового кровообращения можно назвать воздушную, жировую или парадоксальную эмболию.

Пути снижения риска развития инсульта являются продолжение дезагрегантной/антикоагулянтной терапии на протяжении всего периперационного периода, если это возможно. В противоположном случае период временной отмены препаратов должен быть минимальным и основанным на сравнительной оценке риска тромбоземболических и геморрагических осложнений (см. Разделы 4.2. и 4.3). Адекватный выбор анестезиологического пособия (местная, нейроаксиальная или общая анестезия), профилактика и лечение ФП, контроль уровня гликемии (во избежание как гипергликемических, так и гипогликемических состояний), а также тщательный периперационный контроль АД могут положительно влиять на частоту развития инсультов.

В ходе предоперационного обследования, следует выяснить у пациента наличие каких-либо неврологических симптомов в анамнезе, и все пациенты с клиникой предполагаемой ТИА или инсульта должны быть направлены на консультацию невролога, а также на проведение визуализирующих исследований сосудов головы и шеи и определения морфологии поражения головного мозга, если необходимо. Ввиду отсутствия специальных исследований по этому вопросу, в качестве критериев необходимости реваскуляризации сонных артерий и для определения дальнейшей тактики ведения пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий, которым планируется выполнение внесердечного хирургического вмешательства, следует использовать Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению больных с атеросклерозом периферических артерий 2011 года [19]. У пациентов с симптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий (т.е., перенесших инсульт или ТИА в бассейне пораженной артерии в последние 6 месяцев) первым этапом следует проводить реваскуляризацию каротидного бассейна и вторым этапом — запланированное внесердечное хирургическое вмешательство.

Принимая во внимание повышение среднего возраста пациентов в общей популяции, все большее число больных, нуждающихся в выполнении внесердечных хирургических вмешательств, могут иметь сопутствующее бессимптомное атеросклеротическое поражение каротидной бифуркации. По данным мета-анализа ряда исследований, среди 4573 пациен-

тов с атеросклерозом периферических артерий частота сопутствующего бессимптомного атеросклеротического поражения сонных артерий со стенозированием просвета $>50\%$ и $>70\%$ достигала 25% и 14%, соответственно [208]. Проведение визуализации сонных артерий, не рекомендованное рутинно перед выполнением любого внесердечного хирургического вмешательства, может быть рассмотрено у пациентов перед выполнением сосудистых операций, благодаря высокой частоте сопутствующего атеросклеротического поражения сонных артерий у этой категории пациентов.

Вопрос о необходимости предварительной реконструкции сонных артерий у пациентов с выраженным симптомным атеросклеротическим поражением сонных артерий перед выполнением крупных внесердечных хирургических вмешательств остается дискуссионным. Важным является тот факт, что цель выполнения каротидной реваскуляризации в данном случае в большей степени касается отдаленной профилактики инсульта, нежели предупреждения развития инсульта непосредственно во время операции; поэтому если у пациента имеются показания к проведению каротидной реваскуляризации, операция может быть выполнена как до, так и после запланированного внесердечного хирургического вмешательства. Вне зависимости от этапности хирургического лечения, пациентам с атеросклеротическим поражением сонных артерий показана агрессивная тактика в отношении модификации ФР развития периперационной ишемии миокарда. Известно, что пациенты с каротидным атеросклерозом имеют более высокую частоту сопутствующей ишемической болезни сердца. В проспективном исследовании, включавшем 390 пациентов, которым была показана плановая каротидная реваскуляризация, в ходе рутинной коронарографии одно-, двух- и трехсосудистое поражение коронарных артерий и стеноз ствола левой коронарной артерии были выявлены у 17%, 15%, 22% и 7% пациентов, соответственно [209]. Терапия статинами должна быть продолжена периперационно у всех пациентов. Также при возможности не следует прерывать прием аспирина и бета-блокаторов в периперационном периоде, и проводить тщательный контроль АД (см. Разделы 4.1. и 5.2).

Помимо ТИА или инсульта, в послеоперационном периоде внесердечных вмешательств могут развиваться проходящие или устойчивые изменения когнитивного статуса, включая пространственно-временную дезориентацию, потерю памяти, галлюцинации, беспокойство или депрессию. Эти изменения могут быть особенно выражены у больных с исходным нарушением когнитивных функций. Лежащие в основе механизмы, часто трудно выявляемые, могут включать вызванную хирургическим вмешательством системную воспалительную реакцию и церебральную гипоперфузию.

Рекомендации по ведению пациентов с подозреваемым или установленным атеросклеротическим поражением сонных артерий

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Выполнение визуализирующих методов исследования сонных артерий и головного мозга показаны пациентам, перенесшим ТИА или инсульт в предшествующие 6 месяцев.	I	C
Рутинное дооперационное исследование сонных артерий может рассматриваться у пациентов перед сосудистыми хирургическими вмешательствами.	IIb	C
При возможности следует продолжить терапию статинами и дезагрегантами в периоперационном периоде у пациентов с атеросклеротическим поражением сонных артерий.	IIa	C
Показания к проведению каротидной реваскуляризации не отличаются у пациентов, которым предстоит плановое внесердечное хирургическое вмешательство, и в общей популяции.	IIa	C
Рутинное предоперационное исследование сонных артерий не показано у больных, нуждающихся в выполнении не сосудистых хирургических вмешательств.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ТИА — транзиторная ишемическая атака.

5.7. Заболевания периферических артерий

Пациенты с заболеваниями периферических артерий (ЗПА) (определяемые как снижение плече-лодыжечного индекса менее 0,9, или наличие предшествующей хирургической реваскуляризации или чрескожной транслюминальной ангиопластики) обычно имеют проявления мультифокального атеросклероза с поражением нескольких артериальных бассейнов в различной степени и менее благоприятный прогноз, чем пациенты без ЗПА [210, 211]. Даже у больных без доказанной ИБС хирургические вмешательства на периферических артериях сопровождаются повышенной частотой острого периоперационного ИМ [212]. В связи с этим, ЗПА можно считать доказанным ФР развития осложнений внесердечных хирургических вмешательств, и в предоперационном периоде всех пациентов следует обследовать на предмет наличия ИБС, тщательно выясняя анамнез, проводя физикальное исследование и необходимые диагностические тесты. Однако у пациентов с ЗПА, не имеющих характерных симптомов ИБС или имеющих менее двух клинических ФР, детально описанных в таблице 4, рутинное выполнение нагрузочных тестов с целью провокации ишемии миокарда не показано. Согласно результатам рандомизированного исследования, выполнение профилактической коронарной реваскуляризации перед крупными сосудистыми хирургическими вмешательствами у стабильных пациентов с ЗПА не снижало частоту развития периоперационных кардиальных осложнений [152]. Но следует учитывать, что из этого исследова-

ния были исключены больные со значительно сниженной ФВЛЖ или стенозом ствола левой коронарной артерии.

Все пациенты с ЗПА должны получать терапию статинами и дезагрегантами в соответствии с современными рекомендациями [211]. Также следует тщательно контролировать АД и проводить мероприятия по коррекции образа жизни и ФР, согласно рекомендациям ЕОК по сердечно-сосудистой профилактике [210]. Рутинное назначение бета-блокаторов в предоперационном периоде у пациентов с ЗПА, если нет других показаний к терапии данной группой препаратов, таких как СН или ИБС, не рекомендовано (см. Раздел 4.1).

Рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями периферических артерий

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Все пациенты с ЗПА должны быть обследованы с целью выявления ишемической болезни сердца, и в случае наличия более двух клинических факторов риска (табл. 4) следует рассмотреть вопрос о проведении неинвазивного нагрузочного тестирования в предоперационном периоде.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ЗПА — заболевания периферических артерий.

5.8. Заболевания легких

Сопутствующая патология легких у пациентов, которым планируется выполнение внесердечных хирургических вмешательств, может увеличивать операционный риск. Такие заболевания, как острые респираторные инфекции, ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмосклероз, интерстициальные болезни легких и другие состояния негативно влияют на дыхательную функцию. Исходно существующие заболевания легких оказывают значительное влияние на периоперационный риск, однако в большей степени это выражается в повышении частоты послеоперационных легочных осложнений. В определенной степени они являются следствием развития ателектазов во время общего наркоза; однако факторы, приводящие к послеоперационной гиповентиляции, уменьшению дыхательных объемов и экскурсии легких, могут вызвать устойчивый коллапс легких и повысить риск развития респираторной инфекции. В большинстве случаев подобные осложнения развиваются после абдоминальных или торакальных хирургических вмешательств с более высокой частотой у курящих пациентов. Определенные заболевания легких связаны с патологией сердечно-сосудистой системы и могут требовать специфического кардиологического обследования и последующих лечебных/профилактических мероприятий в дополнение к стандартной тактике ведения пациентов с легочной патологией. Три такие

состояния — это ХОБЛ, синдром ожирения-гиповентиляции (СОГ) и легочная гипертензия.

ХОБЛ характеризуется обструкцией воздухоносных путей, которая обычно является прогрессирующей, частично необратимой, и может практически не меняться на протяжении нескольких месяцев. Это заболевание преимущественно вызывается курением и хорошо известно как важный фактор заболеваемости и смертности пациентов [213]. Распространенность ХОБЛ в Европе составляет 4-10% среди взрослого населения, в связи с этим более, чем каждый десятый пациент, нуждающийся в выполнении внесердечного хирургического вмешательства, предположительно страдает ХОБЛ. *Cor pulmonale* и правожелудочковая недостаточность являются непосредственными осложнениями тяжелой ХОБЛ, однако следует помнить, что ХОБЛ также ассоциирована с повышенным риском ИБС. ХОБЛ является ФР развития ИБС и внезапной сердечной смерти, и хотя механизм данной корреляции до конца не известен, выявлены некоторые общие ФР для обоих типов заболеваний (курение, диабет, гипертензия, системное воспаление, повышение уровня фибриногена плазмы). Согласно эпидемиологическим данным, снижение объема форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) является предиктором сердечно-сосудистой смертности, независимым от возраста, пола, курения. При этом, снижение ОФВ1 на 10% приводит к росту сердечно-сосудистой смертности на 30% и частоты развития нелетальных коронарных событий на 20% [213]. С другой стороны, несмотря на то, что пациенты с ХОБЛ имеют более высокий риск развития ИБС, не существует доказательств повышенного риска развития периоперационных кардиальных осложнений у данной категории больных. В то же время, послеоперационные легочные осложнения значительно повышают заболеваемость и смертность. Для стратификации риска их развития и выбора оптимальной тактики пред- и периоперационного ведения следует проводить обследование пациентов до хирургического вмешательства с использованием специальных методов оценки риска послеоперационных легочных осложнений [214].

Целью лечения пациентов с ХОБЛ перед внесердечным хирургическим вмешательством является оптимизация функции легких и уменьшение частоты и тяжести послеоперационных респираторных осложнений; это включает проведение образовательных школ для пациентов, заблаговременное информирование пациента об отказе от курения при возможности (более, чем за 2 месяца до операции), инструктирование по основным принципам дыхательной гимнастики, тренировке дыхательной мускулатуры и диетотерапии при необходимости. Терапия бета-агонистами и антихолинергическими средствами должна быть продолжена до дня операции у всех симптомных пациентов с ХОБЛ и признаками

гиперреактивности бронхов. В отдельных случаях может рассматриваться системная/ингаляционная терапия стероидными гормонами. Пациенты с признаками сопутствующей правожелудочковой недостаточности должны получать соответствующее лечение. При наличии признаков активной респираторной инфекции следует назначать антибиотикотерапию продолжительностью минимум 10 суток, и при возможности хирургическое лечение должно быть отложено [215].

СОГ или синдром Пиквика включает триаду признаков — ожирение, гиповентиляцию в дневное время и нарушения дыхания во время сна. И, несмотря на то, что это заболевание отличается от обычного ожирения и ночного апноэ, примерно 90% пациентов с СОГ имеют также обструктивное апноэ сна. Частота встречаемости СОГ составляет 0,15-3% во взрослой популяции и 7-22% среди больных, нуждающихся в бариатрической хирургии [216]. Ожирение и обструктивное апноэ сна ассоциированы с множеством сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, СН, инсульт и метаболический синдром. У пациентов с СОГ отмечается даже более высокий уровень заболеваемости СН (и связанной с ожирением кардиомиопатией), стенокардией, легочной гипертензией (30-88%) и легочным сердцем; а также более высокая периоперационная смертность [216]. При выявлении в ходе предоперационного обследования высокого индекса массы тела и индекса апноэ-гипопноэ врач должен провести скрининг для диагностики СОГ, включая использование опросников, определение сатурации кислорода периферической крови и уровня бикарбоната натрия плазмы крови. Пациенты с высоким риском СОГ, которым планируется выполнение больших хирургических вмешательств, должны быть направлены к специалисту для дополнительного исследования устройств дыхания во сне и выявления легочной гипертензии, а также начала необходимой СИПАП-терапии в предоперационном периоде [216].

Легочная гипертензия — это гемодинамическое и патофизиологическое понятие, главным признаком которого является повышение среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт.ст. по данным катетеризации правых камер сердца. Она может развиваться при многих заболеваниях [217]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной легочной гипертензии в отсутствии других причин повышения давления в легочной артерии, таких как патология легких, хроническая тромбоэмболия легочной артерии или более редкие заболевания. Выделяют несколько форм ЛАГ, имеющих сходную клиническую картину и идентичные патологические изменения микроциркуляции в легких [217]. По данным популяционных исследований частота встречаемости ЛАГ составляет 15-150 случаев на 1 миллион населения, причем, при-

мерно в 50% случаев она является идиопатической. Так как частота встречаемости данной патологии достаточно низкая, она редко наблюдается в хирургической практике. ЛАГ ассоциирована с увеличенной частотой послеоперационных осложнений, включая правожелудочковую недостаточность, ишемию миокарда и послеоперационную гипоксию. Кроме того, среди пациентов, которым выполняются операции с искусственным кровообращением, среднее давление в легочной артерии перед операцией более 30 мм рт.ст. является независимым предиктором смертности. Предикторами неблагоприятных исходов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств у пациентов с легочной гипертензией являются функциональный класс СН по классификации New York Heart Association > III, выполнение операции промежуточного или высокого риска, дисфункция правого желудочка и большая продолжительность анестезии. Ассоциированная частота сердечно-легочных периоперационных осложнений при данной патологии составляет 38% и уровень смертности 7% [218, 219]. Первоначальной тактикой лечения пациента с только что диагностированной ЛАГ является проведение общих мероприятий и поддерживающей терапии, а также направление пациента в специализированный центр для назначения современной терапии легочной гипертензии. Принимая во внимание потенциальную возможность развития острой правожелудочковой недостаточности и декомпенсации легочной гипертензии в ходе наркоза и самой операции, хирургические вмешательства у пациентов с ЛАГ должны выполняться только в случае крайней необходимости. В идеальных условиях перед проведением плановой операции пациенты с ЛАГ должны получать оптимальную медикаментозную терапию и лечение должно осуществляться в медицинском центре, имеющем достаточный опыт по ведению подобной категории больных. Планирование хирургических вмешательств у пациентов высокого риска должно происходить коллегиально командой специалистов в области легочной гипертензии. Пациенты, получающие специфическое лечение по поводу ЛАГ, не должны прекращать прием препаратов перед операцией в связи с необходимым периодом голода, это может потребовать временного перевода пациентов на внутривенное или ингаляционное назначение препаратов пока не будет восстановлен пероральный прием. Так как наиболее высокая смертность отмечается в послеоперационном периоде, необходимо проводить послеоперационный мониторинг основных параметров как минимум в первые 24 часа. В случае прогрессирования правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде следует оптимизировать дозу диуретиков и, если необходимо, начать инотропную поддержку с помощью добутамина. Целесообразность начала новой специфической медикаментозной терапии ЛАГ в послеоперационном периоде не установлена. При развитии тяжелой

правожелудочковой недостаточности, рефрактерной к проводимой терапии, следует рассматривать временное назначение вазодилататоров легочной артерии (ингаляционных или внутривенных) под наблюдением врача специалиста по лечению ЛАГ.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ и заболеваниями легких

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Пациенты с тяжелой ЛАГ, нуждающиеся в выполнении планового хирургического вмешательства, должны получать лечение в специализированном центре, имеющем необходимый опыт и технологии для ведения таких пациентов.	I	C	217
Планирование хирургических вмешательств для пациентов высокого риска с ЛАГ должно осуществляться мультидисциплинарной командой специалистов в области ЛАГ.	I	C	217,220
Перед выполнением хирургического вмешательства пациенты с ЛАГ должны получать оптимальную медикаментозную терапию.	I	C	217
Рекомендовано продолжение специфической терапии ЛАГ в пред-, интра- и послеоперационном периодах без перерыва.	I	C	217
Рекомендовано проведение тщательного мониторинга пациентов с ЛАГ на протяжении по крайней мере 24 часов после операции.	I	C	
В случае прогрессирования правожелудочковой недостаточности в послеоперационном периоде рекомендовано оптимизировать дозу диуретиков и, если необходимо, начать внутривенное введение вазоактивных препаратов под наблюдением опытного специалиста по ведению пациентов с ЛАГ.	I	C	217,221
У пациентов с ХОБЛ рекомендован отказ от курения как минимум за 2 месяца до запланированного хирургического вмешательства.	I	C	
В случае развития тяжелой правожелудочковой недостаточности, рефрактерной к поддерживающей терапии, рекомендовано временное назначение вазодилататоров легочной артерии (ингаляционных или внутривенных) под наблюдением врача специалиста по ведению пациентов с ЛАГ.	I	C	217
У пациентов с высоким риском СОГ перед выполнением крупных плановых хирургических вмешательств рекомендовано дополнительное обследование у специалиста по данной патологии.	Ila	C	216

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, СОГ — синдром ожирения-гиповентиляции.

5.9. Врожденные пороки сердца

Больных детского или подросткового возраста, а также взрослых пациентов с врожденными пороками сердца принято относить к группе высокого риска осложнений при выполнении внесердечных хирургических вмешательств, однако степень этого риска очень сильно варьирует в зависимости от выраженности СН, легочной гипертензии, нарушений ритма, тяжести состояния и особенностей патологического сброса крови (вызывающего или нет снижение оксигенации крови) [222]. Тщательное понимание анатомии, физиологии врожденного порока сердца, а также выявление ФР в предоперационном периоде жизненно необходимо. В случае, если врожденный дефект несложный, гемодинамика физиологична и состояние пациента хорошо компенсировано, хирургический риск может быть достаточно низким; однако выполнение операций у сложных пациентов с врожденными пороками сердца должны осуществляться только после детальной предоперационной оценки мультидисциплинарной командой врачей в специализированном центре. Также необходимо проводить профилактику инфекционного эндокардита согласно рекомендациям ЕОК по врожденным порокам сердца и инфекционному эндокардиту [190, 222].

Рекомендации по ведению пациентов с врожденными пороками сердца

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
У пациентов со сложными врожденными пороками сердца, если возможно, рекомендовано проведение дополнительного обследования у специалистов перед внесердечными хирургическими вмешательствами.	I	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

6. Периоперационный мониторинг

6.1 Электрокардиография

Проведение непрерывного мониторингирования ЭКГ рекомендовано у всех пациентов во время наркоза. Мониторирование должно быть начато до начала вводного наркоза или местной анестезии. Длительность эпизодов смещения сегмента ST положительно коррелирует с частотой развития периоперационных ИМ [223]; поэтому появление динамики сегмента ST у пациента с диагностированной ранее сердечно-сосудистой патологией должно расцениваться как развитие ишемии миокарда.

Однако точно не известно, является ли мониторинг ЭКГ достаточно чувствительным методом для выявления пациентов с ишемией миокарда. Кроме того, диагностическая ценность этого метода ограничена у пациентов с нарушениями внутрисердечной проводимости и навязанным желудочковым ритмом. В исследовании, в котором записи Холтеров-

ского мониторингирования ЭКГ использовались в качестве референсного метода выявления интраоперационной ишемии миокарда, чувствительность мониторинга трендов динамики сегмента ST составила 74% и специфичность — 73% [224].

Выбор и конфигурация отведений, используемых для мониторингирования, могут влиять на возможность выявления достоверной динамики сегмента ST. Несмотря на то, что в течение многих лет в качестве ЭКГ-отведения выбора для интраоперационного выявления ишемии миокарда служило отведение V5, в одном из исследований было показано, что отведение V4 является более чувствительным и подходящим для выявления пролонгированной ишемии и ИМ в послеоперационном периоде, чем отведение V5 [225].

Многие ишемические изменения преходящие, и не могут быть всегда обнаружены в одном и том же отведении, в связи с этим мониторингирование только одного отведения ЭКГ связано с большим риском пропустить некоторые эпизоды ишемии миокарда. Большее количество ишемических событий в интраоперационном периоде может быть зарегистрировано с помощью мониторингирования нескольких выбранных отведений. В одном из исследований было показано, что хотя наибольшей чувствительностью обладают отведения V5 (75%) и V4 (61%), одновременное мониторингирование отведений V4 и V5 повышает чувствительность метода до 90%. При одновременном же мониторингировании отведений II, V4 и V5 чувствительность превышает 95% [225, 226]. В другом исследовании, в котором для мониторингирования использовались 2 или более прекардиальных отведений чувствительность метода в выявлении периоперационных ишемических изменений ЭКГ и ИМ также превышала 95% [225]. Также было показано, что мониторингирование меньшего количества отведений (трех) имеет более низкую чувствительность, чем мониторингирование 12 отведений; и доказана статистически достоверная корреляция, независимая от периоперационного уровня тропонина, между выявлением ишемических изменений по данным 12-канального мониторинга ЭКГ и смертностью в отдаленном периоде [227, 228]. В связи с этим, рекомендованным является мониторингирование ЭКГ в 12 отведениях, особенно у пациентов высокого риска. Однако следует учитывать, что правильное расположение электродов для 12 отведений невозможно при операциях на грудной клетке и верхних отделах брюшной полости.

Рекомендации по мониторингированию ЭКГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Проведение периоперационного мониторингирования ЭКГ рекомендовано у всех пациентов при выполнении хирургических вмешательств.	I	C	

Следует использовать комбинацию отведений ЭКГ для лучшего выявления эпизодов ишемии в ходе интраоперационного мониторинга ЭКГ.	Ila	B	225,226
Если возможно, следует проводить мониторинг ЭКГ в 12 отведениях при выполнении хирургических вмешательств у пациентов высокого риска.	Ila	B	227,228

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ЭКГ — электрокардиограмма.

6.2. Чреспищеводная эхокардиография

Чреспищеводная эхокардиография (ЧП-ЭхоКГ) часто используется для проведения эхокардиографического контроля во время кардиохирургических вмешательств. Этот метод имеет несколько преимуществ: быстрая доступность, относительно низкая инвазивность, универсальность и полнота предоставляемых диагностических данных. Однако, хотя в общем ЧП-ЭхоКГ является безопасной процедурой, в ряде случаев могут возникнуть тяжелые осложнения. Частота осложнений ЧП-ЭхоКГ зависит от опыта врача и наличия заболеваний пищевода или желудка у пациента. Кроме того, очень важен квалифицированный тренинг специалистов для правильной интерпретации результатов исследования.

Ишемия миокарда по данным ЧП-ЭхоКГ может быть выявлена при исследовании нарушений локальной сократимости миокарда. При этом, совпадение данных интраоперационной ЧП-ЭхоКГ и мониторинга ЭКГ отмечается не всегда [229]. Как изменения сегмента ST на ЭКГ, так и нарушения сократимости левого желудочка могут возникать и в отсутствие острой ишемии миокарда. Интерпретация нарушений локальной сократимости левого желудочка может быть затруднена на фоне блокады левой ножки пучка Гиса, желудочковой стимуляции или объемной перегрузки правых камер. Купирование ишемии также не всегда может быть обнаружено, если ее исходом является состояние “оглушенного” миокарда. Было показано, что появление новых или ухудшение существующих нарушений локальной сократимости левого желудочка при выполнении внесердечных операций отмечается относительно нечасто (20%) даже у пациентов высокого риска [229]. В большей степени они выявлялись при проведении хирургических вмешательств на аорте. При этом, они слабо коррелировали с частотой послеоперационных кардиальных осложнений [229].

С точки зрения выявления пациентов, имеющих высокий риск развития периоперационных ишемических событий, рутинное мониторирование ишемических изменений с помощью ЧП-ЭхоКГ или ЭКГ в 12 отведениях при выполнении внесердечных операций имеет чуть большее клиническое значение по сравнению с данными дооперационного клиниче-

ского обследования и интраоперационного мониторинга ЭКГ в 12 отведениях [230].

Проведение ЧП-ЭхоКГ рекомендовано в случае острой и выраженной дестабилизации гемодинамики или развития жизнеугрожающих осложнений во время или после хирургического вмешательства [231]. Также метод является полезным при развитии гипотонии во время операции. В проспективном исследовании 42 пациентов ЧП-ЭхоКГ выполнялась ранее любого другого метода исследования при развитии тяжелой гипотензии. Было показано, что метод позволяет идентифицировать причину тяжелой гипотонии: гиповолемия, низкая фракция выброса, массивная эмболия, ишемия миокарда, тампонада сердца или динамическая обструкция выносящего тракта ЛЖ [232]. Значение ЧП-ЭхоКГ для проведения систематического гемодинамического мониторинга у пациентов группы риска неоднозначно. Не существует доказательств того, что гемодинамический мониторинг посредством ЧП-ЭхоКГ позволяет точно оценить риск или предупредить развитие неблагоприятных исходов. Проведение ЧП-ЭхоКГ может быть необходимым во время хирургического лечения пациентов с сопутствующими тяжелыми клапанными пороками. Уровни пред- и постнагрузки во время общего наркоза отличаются от таковых в ходе предоперационной оценки пациента. Степень вторичной митральной регургитации обычно уменьшается при общей анестезии, в то время, как первичная митральная регургитация может усиливаться. При наличии тяжелой митральной регургитации использование ФВЛЖ для изучения систолической функции ЛЖ может приводить к ее переоценке, поэтому для более точного определения функции ЛЖ следует опираться на другие показатели, такие как параметры деформации миокарда по данным 2D speckle tracking. Однако требуется больше информации, прежде чем этот метод может быть рекомендован для рутинного использования у подобных пациентов. У больных с тяжелым аортальным стенозом важно добиваться необходимого уровня преднагрузки во время операции. С этой целью мониторирование уровня конечно-диастолического объема ЛЖ с помощью ЧП-ЭхоКГ может предоставлять более точную информацию, нежели давление в легочных капиллярах. Поддержание соответствующей частоты сердечных сокращения крайне важно у пациентов с митральным стенозом и недостаточностью аортального клапана — для достижения достаточной продолжительности диастолического наполнения в первом случае и подходящей (непродолжительной) диастолы во втором. При отсутствии удовлетворительного контроля сердечного ритма необходимо оценить последствия: изменение градиента на митральном клапане и давление в легочной артерии при митральном стенозе и изменение объемов

левого желудочка и показателей функции ЛЖ при аортальной регургитации.

Рекомендации по проведению интраоперационной и/или периоперационной ЧП-ЭхоКГ для выявления ишемии миокарда

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Проведение ЧП-ЭхоКГ следует рассматривать у пациентов с изменениями сегмента ST на ЭКГ в интра- или периоперационном периоде.	IIa	C	230
Проведение ЧП-ЭхоКГ можно рассматривать у пациентов, имеющих высокий риск развития ишемии миокарда, которым выполняются внесердечные операции высокого риска.	IIb	C	230

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЭКГ — электрокардиограмма, ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Рекомендации по проведению интраоперационной и/или периоперационной ЧП-ЭхоКГ у пациентов с нестабильной гемодинамикой или высоким риском ее дестабилизации

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Проведение ЧП-ЭхоКГ рекомендовано при развитии острых устойчивых нарушений гемодинамики непосредственно во время хирургического вмешательства или в периоперационном периоде.	I	C	235
Мониторирование параметров ЧП-ЭхоКГ может рассматриваться у пациентов с повышенным риском развития значительных нарушений гемодинамики во время и после выполнения операций высокого риска.	IIb	C	
Мониторирование параметров ЧП-ЭхоКГ может рассматриваться у пациентов с тяжелыми клапанными пороками сердца во время операций высокого риска, сопровождающихся существенными гемодинамическими изменениями.	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ЧП-ЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Чреспищеводная доплерография (ЧПД) (без эхокардиографии) также может использоваться для мониторингирования сердечного выброса. В спонсированном правительством США систематическом обзоре были выявлены твердые доказательства пользы ЧПД в снижении частоты больших осложнений и продолжительности госпитализации после выполнения крупных сосудистых операций [233]. Сходные выводы были получены и в другом обзоре, проведенном при поддержке Национальной службы

здравоохранения Великобритании (UK's National Health Service (NHS) Centre for Evidence-based Purchasing) в 3 госпиталях NHS с включением 626 пациентов, обследованных до, и 621 пациента, обследованных после применения стратегии оптимизации интраоперационной инфузионной терапии под контролем ЧПД. Результаты этого обзора продемонстрировали 67% снижение интраоперационной смертности, 4-дневное уменьшение средней продолжительности госпитального послеоперационного периода, 23% уменьшение потребности в установке центрального венозного катетера и 25% снижение частоты повторных операций [234].

6.3. Катетеризация правых камер сердца

Несмотря на более чем 30-летний опыт использования катетеризации правых камер сердца в клинической практике, существует очень небольшое количество опубликованных данных, подтверждающих уменьшение смертности пациентов в периоперационном периоде, связанное с применением этого метода. В анализе случай-контроль, выполненном в подгруппе пациентов крупного обсервационного исследования, у пациентов, которым проводилась катетеризация правых камер сердца, отмечалась более высокая частота развития СН и некардиальных осложнений в послеоперационном периоде по сравнению с контрольной группой [236].

Аналогично, в Кокрановском обзоре 12 РКИ по изучению влияния катетеризации правых отделов сердца у пациентов с различной патологией, включая больных, которым выполнялось хирургическое вмешательство, и больных, госпитализированных в ОИТ и реанимации по поводу выраженной СН, острого респираторного дистресс-синдрома или сепсиса, не было продемонстрировано различий по уровню смертности и продолжительности госпитализации, подразумевая, что катетеризация правых отделов сердца не предоставляет дополнительной информации, которую невозможно получить из других источников, и которая влияет на выбор стратегии лечения [237].

В связи с этим рутинное выполнение катетеризации правых отделов сердца и мониторингирования функции правых камер не рекомендовано при выполнении внесердечных хирургических вмешательств. Существуют данные, что использование других способов неинвазивного мониторинга (например, ЧП-ЭхоКГ с режимом доплеровского исследования) для оптимизации сердечного выброса и инфузионной терапии у пациентов высокого риска при выполнении внесердечных операций ассоциировано с уменьшением продолжительности госпитализации и частоты осложнений [238], хотя нет убедительных доказательных данных по влиянию на жесткие конечные точки.

6.4. Нарушение обмена глюкозы

СД является наиболее частым нарушением обмена веществ в Европейской популяции; частота встречаемости СД составляла 6,4% в 2010г с прогнозируемым уровнем в 2030 году — 7,7% [239]. Более 90% случаев СД обусловлены СД 2 типа, причем ожидается дальнейший рост СД 2 типа, благодаря эпидемии ожирения у детей и молодежи. Данное заболевание связано с прогрессированием атеросклероза, эндотелиальной дисфункции, активацией тромбоцитов и синтезом воспалительных цитокинов. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, причиной смерти примерно 50% пациентов с СД 2 типа является сердечно-сосудистая патология. Хорошо известно, что хирургическое лечение пациентов с СД связано с большей продолжительностью госпитализации, большим расходом медицинских ресурсов и более высокой периоперационной смертностью. Повышенные уровни гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) являются маркером недостаточного контроля за гликемией и ассоциированы с худшими исходами у пациентов после хирургии и критических состояний [240]. Более того, стресс, связанный с хирургической травмой, вызывает тромбогенное состояние, имеющее особенно большое значение у пациентов с СД; в связи с этим СД является важным ФР периоперационных кардиальных осложнений и смерти. Критические состояния также характеризуются нарушением уровня глюкозы плазмы крови, которое может развиваться даже в отсутствии ранее диагностированного диабета и, как неоднократно было продемонстрировано, является важным ФР заболеваемости и смертности [240]. Недавно акцент был смещен с СД на гипергликемию, и впервые выявленная гипергликемия (по сравнению с гипергликемией на фоне существующего СД) может считаться гораздо более значимым ФР неблагоприятных событий [240, 241]. Исследования в области медицины критических состояний продемонстрировали негативный эффект гипергликемии, связанный с неблагоприятным влиянием на функцию почек и печени, функцию эндотелия, иммунный ответ, особенно у пациентов без СД. Окислительный стресс (важная причина макроваскулярного поражения) провоцируется колебаниями уровня глюкозы крови в большей степени, чем устойчивой гипергликемией. Уменьшение вариабельности гликемии может оказывать кардиопротективное действие, причем уровень смертности может коррелировать более выражено с вариабельностью концентрации глюкозы, чем со средней концентрацией глюкозы в плазме крови [240, 241].

Значительное количество хирургических пациентов могут иметь ранее не диагностированный предиабет и более высокий риск нераспознанной периоперационной гипергликемии и риск неблагоприятных исходов. И несмотря на факт отсутствия

доказательств, что скрининговое обследование пациентов низкого и среднего риска на выявление СД улучшает исходы, это может уменьшить частоту осложнений у пациентов высокого риска. Скрининг больных с использованием валидированных калькуляторов риска (например, FINDRISC) может выявить пациентов высокого или очень высокого риска; такие пациенты могут нуждаться в последующих повторных исследованиях уровня HbA_{1c} каждые 3-5 лет [242, 243]. У больных с СД предоперационное ведение должно включать выявление и компенсацию сопутствующих заболеваний, и определение оптимальной предоперационной стратегии ведения диабета. Доказательства необходимости жесткого контроля глюкозы у пациентов с СД, подвергающимся внесердечным хирургическим вмешательствам, получены преимущественно в исследованиях критически больных пациентов, и являются дискуссионными [240, 241]. В ранних РКИ эффективности интенсивной инсулинотерапии со строгим контролем уровня гликемии продемонстрировано снижение количества осложнений среди пациентов, получающих консервативное лечение в ОИТ, и снижение осложнений и смертности у хирургических больных ОИТ. Однако в последующих исследованиях снижение числа осложнений было выявлено только в подгруппе пациентов с менее жесткими целевыми значениями глюкозы крови (7,8-10 ммоль/л (140-180 мг/дл)), но не среди больных с более низким целевым уровнем глюкозы (4,5-6 ммоль/л (81-108 мг/дл)); также в первой группе отмечалась меньшая частота развития эпизодов тяжелой гипогликемии. В последующем мета-анализе было продемонстрировано снижение смертности в течение 90 суток у пациентов с жестким контролем глюкозы, но в то же время, в 5-6 раз более высокая частота развития гипогликемии [240, 241]. Было предпринято несколько попыток объяснения подобных различий исходов в описанных исследованиях, включая особенности питания (энтеральное или парентеральное), пороговый уровень глюкозы для начала инсулинотерапии, приверженность к лечению, точность измерений концентрации глюкозы, способ или место введения инсулина, тип применяемого протокола и опытность медсестринского персонала. Кроме того, неоднозначным является вопрос о сроках начала инсулинотерапии: строгий интраоперационный контроль уровня глюкозы может положительно влиять на исходы, однако трудно осуществим, и кроме того, до сих пор исследования проводились преимущественно среди кардиохирургических пациентов.

Корреляция между развитием неблагоприятных исходов у хирургических больных и повышенным уровнем HbA_{1c} дает основания полагать, что скрининг пациентов и оптимизация контроля гликемии до операции может оказывать положительное влияние. Хотя

рекомендации по периоперационному ведению пациентов и нарушенным обменом глюкозы в большинстве случаев заимствованы из руководств по медицине критических состояний, общепризнанным мнением является то, что лечение больных с острой тяжелой патологией должно быть направлено на минимизацию колебаний концентрации глюкозы плазмы крови и избегание как гипо-, так и гипергликемических состояний. В условиях ОИТ для контроля гипергликемии необходимо использовать инфузию инсулина, рассматривая уровень глюкозы более 10,0 ммоль/л (180 мг/дл) как абсолютное показание для начала внутривенной инсулинотерапии, и более 8,3 ммоль/л (150 мг/дл) — как относительное показание. Несмотря на отсутствие согласованных рекомендаций по целевым границам уровня глюкозы, не следует поддерживать концентрацию глюкозы на уровне менее 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) [240, 241].

Рекомендации по контролю уровня глюкозы

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов после хирургических вмешательств высокого риска, требующих лечения в отделении интенсивной терапии, рекомендовано осуществление послеоперационной профилактики гипергликемических состояний (максимальный целевой уровень глюкозы менее 10,0 ммоль/л (180 мг/дл)) с помощью внутривенной инфузии инсулина.	I	B	240, 241
Следует рассматривать проведение скринингового исследования уровня HbA _{1c} у пациентов высокого хирургического риска и оптимизацию предоперационного контроля глюкозы.	IIa	C	
Следует рассматривать возможность интраоперационной профилактики гипергликемии с помощью инсулинотерапии.	IIb	C	
Не рекомендовано придерживаться целевого уровня глюкозы менее 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) у пациентов в послеоперационном периоде.	III	A	240, 241

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин.

6.5. Анемия

Анемия может вносить вклад в развитие ишемии миокарда, особенно у пациентов с ИБС. В случае экстренных хирургических вмешательств может потребоваться гемотрансфузия, которая должна проводиться в соответствии с клиническими показаниями. При проведении плановых хирургических вмешательств тактика должна определяться конкретной клинической ситуацией, так как не существует данных, доказывающих преимущества какой-либо иной стратегии лечения.

7. Анестезия

Оптимальное периоперационное ведение пациентов высокого-сердечно-сосудистого риска должно основываться на тщательном взаимодействии кардиологов, хирургов, пульмонологов и анестезиологов. Предоперационная оценка степени риска и оптимизация состояния сердечно-сосудистой системы должна проводиться коллегиально. Рекомендации по предоперационной оценке пациентов взрослого возраста, нуждающихся в выполнении внесердечных хирургических вмешательств, были ранее опубликованы Европейским Обществом Анестезиологов [244]. В настоящем документе сделан акцент на пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы или ФР ее развития, а также приняты во внимание наиболее современные достижения в области периоперационного ведения пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском.

7.1. Интраоперационные анестезиологические пособия

Большинство анестезиологических мероприятий уменьшают симпатическую активность, что приводит к уменьшению венозного возврата благодаря снижению тонуса венозных сосудов, вазодилатации и, в конечном итоге, к снижению АД; в связи с этим важным является поддержание достаточного объема кровотока во внутренних органах и перфузионного давления. Согласно недавним исследованиям, не существует универсального “целевого уровня АД” для определения интраоперационной гипотензии, однако процент снижения среднего АД более 20% от исходного или эпизоды среднего АД менее 60 мм рт.ст. общей продолжительностью более 30 минут ассоциированы со статистически достоверным увеличением риска послеоперационных осложнений, включая ИМ, инсульт и смерть [104, 245, 246]. Аналогично, увеличенная продолжительность (более 30 минут) глубокого наркоза (значения биспектрального индекса менее 45) также приводила к увеличению частоты послеоперационных осложнений [246]. Необходимы усилия, направленные на предотвращение интраоперационной артериальной гипотонии и неадекватной глубины анестезии.

Выбор анестезиологического препарата в значительной мере не влияет на исходы, при условии, что осуществляется необходимое поддержание жизненно важных функций. Существуют противоречивые данные, заимствованные из кардиохирургии, о том, что определенные анестезиологические средства более предпочтительны у больных с патологией сердца, а также, что при использовании ингаляционных наркозных средств по сравнению с внутривенными достигается более высокий уровень кардиопротекции. Опубликованный в 2013г мета-анализ исследований пациентов при выполнении кардиохирургиче-

ских вмешательств, объединивший стандартный и Байесовский статистические подходы, продемонстрировал, что применение ингаляционного наркоза по сравнению с общим внутривенным наркозом было связано с 50%-ым снижением смертности (с 2,6% в группе общего внутривенного наркоза до 1,3% в группе ингаляционного наркоза); результаты Байесовского мета-анализа свидетельствовали о наименьшем уровне летальности при использовании севофлурана в качестве анестезиологического средства [247]. Сравнимые данные в отношении внесердечных хирургических вмешательств довольно скудны. В одном небольшом исследовании отмечалась меньшая частота крупных кардиологических осложнений при выполнении сосудистых операций в случае использования ингаляционного наркоза по сравнению с внутривенным [248], в то время, как в двух других исследованиях, касающихся внесердечной хирургии, не было зарегистрировано достоверных различий в исходах [249, 250]. Однако общее количество неблагоприятных периоперационных событий было слишком низким, чтобы говорить о какой-либо значимой взаимосвязи между выбором средства анестезии и исходами операции [251].

7.2. Нейроаксиальные методы анестезии

Спинальная или эпидуральная анестезия (в общем известная как нейроаксиальная) также вызывает симпатическую блокаду. При достижении T4 грудного дерматомы, может развиваться блокада симпатической иннервации сердца и, как следствие, снижение сократимости миокарда, частоты сердечного ритма и изменения уровней пред- и постнагрузки. Преимущества нейроаксиальной анестезии по сравнению с общей анестезией широко обсуждаются в литературе, и существуют как сторонники положительной роли нейроаксиальной анестезии, так и сторонники точки зрения о нехватке убедительных данных о ее влиянии на жесткие конечные точки, такие как смертность или развитие тяжелых неблагоприятных исходов (ИМ, другие кардиальные осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, легочные осложнения и т.д.). Аналогичные аспекты применимы и к больным с сердечно-сосудистой патологией, нуждающимся в выполнении внесердечных хирургических вмешательств. Несмотря на продолжающиеся дебаты по этой теме, нами было установлено, что применение нейроаксиальных методик анестезии и аналгезии может рассматриваться у пациентов с ССЗ или ФР.

В одном мета-анализе было продемонстрировано достоверное положительное влияние на выживаемость пациентов и снижение частоты послеоперационных тромбоэмболических, кардиальных и легочных осложнений при использовании нейроаксиальной анестезии по сравнению с общим наркозом [252].

Анализ в крупной когорте пациентов, которым выполнялась резекция толстой кишки, также показал улучшение выживаемости при использовании эпидуральной аналгезии [253]. Рандомизированные исследования и мета-анализы нескольких РКИ в области внесердечной хирургии, в которых сравнивались результаты региональной и общей анестезии, продемонстрировали некоторое улучшение исходов и снижение послеоперационной смертности при проведении региональной анестезии [254-256]. В недавнем ретроспективном анализе, опубликованном в 2013г, в популяции почти 400000 пациентов, которым выполнялось протезирование коленного или тазобедренного сустава, отмечался достоверно более низкий уровень смертности и крупных осложнений при проведении нейроаксиальной анестезии [257]. В последнем мета-анализе установлено, что применение эпидуральной или спинальной анестезии вместо общего наркоза (но не с целью уменьшения дозы препарата, необходимой для проведения общей анестезии) было сопряжено с достоверным 29% снижением риска летального исхода во время хирургического вмешательства [10]. В обеих ситуациях отмечалось достоверное уменьшение риска развития пневмонии (55% в случае замены общего наркоза и 30% в случае снижения потребности в наркотических препаратах, используемых для общего наркоза). Также в обеих ситуациях использование нейроаксиальной анестезии не приводило к снижению частоты развития ИМ. В другом недавнем мета-анализе, включавшем пациентов, которым выполнялись реконструктивные операции на артериях нижних конечностей (категория больных с ФР сердечно-сосудистой патологии), не было получено достоверных различий по уровню смертности, частоте развития ИМ или необходимости ампутации нижней конечности, связанных с применением нейроаксиальной или общей анестезии [258]. Тем не менее, использование нейроаксиальной анестезии ассоциировалось с достоверно более низким риском развития пневмонии [258]. Оба мета-анализа основывались на относительно небольшом количестве исследований (с высоким риском системной ошибки) и пациентов, в них участвовавших, причем в них не проводился целенаправленный отбор больных с документированными заболеваниями сердца. Хотя на сегодня не проводились работы по изучению влияния нейроаксиальных методов анестезии на исходы у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, использование этих методик может рассматриваться у больных без противопоказаний, после тщательной оценки соотношения риск/польза. Пациенты с патологией сердца часто принимают различные медикаментозные препараты, воздействующие на систему гемостаза, поэтому следует уделять отдельное внимание коагуляционной способности крови при приме-

нении нейроаксиальной блокады [259]. Кроме того, было показано, что комбинация общего наркоза и грудной эпидуральной анестезии связана со статистически достоверным повышением риска развития артериальной гипотонии [260].

7.3. Периоперационная терапия, направленная на достижение заданных параметров (goal-directed therapy, GDT)

Существуют данные, подчеркивающие преимущества инфузионной терапии, направленной на достижение заданных параметров, у пациентов, находящихся на консервативном лечении. Целью данной терапии является оптимизация работы сердечно-сосудистой системы, позволяющей достичь нормальный или даже повышенный уровень доставки кислорода к органам и тканям посредством улучшения инотропной функции, ориентируясь на ряд предопределенных целевых параметров гемодинамики. В противоположность стандартному лечению, регулируемому наличием клинических симптомов или уровнем АД, GDT ориентирована на гемодинамические объемные характеристики, такие как ударный объем, ответ на инфузию жидкости, изменения ударного объема или пульсового давления, оптимизация сердечного выброса. Несмотря на то, что изначально GDT была непосредственно связана с катетеризацией легочной артерии, в настоящее время разработаны менее инвазивные технологии мониторинга, такие как ЧПД, методы транспульмональной дилуции, усовершенствованный анализ кривых давления. Раннее назначение терапии, направленной на достижение заданных параметров (в правильно подобранной когорте пациентов и с четко определенным протоколом) продемонстрировало снижение послеоперационной смертности и частоты осложнений [261, 262]. Благоприятное влияние GDT на уровень смертности было более выражено среди пациентов с чрезвычайно высоким риском смерти (более 20%). При этом, уменьшение частоты послеоперационных осложнений отмечено у всех категорий пациентов на фоне проведения GDT [263]. В опубликованном в 2014 году мета-анализе было показано, что GDT у пациентов с ССЗ снижала частоту развития тяжелых осложнений без отрицательного влияния на частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [264].

7.4. Стратификация риска развития осложнений после хирургических вмешательств

В ряде недавних исследований была продемонстрирована возможность стратификации риска послеоперационных осложнений и смертности по шкале Апгар [265]. Такая оценка риска уже после хирургического вмешательства потенциально

может повлиять на направление пациента в ОИТ или на проведение послеоперационного контроля уровня натрийуретических пептидов и тропонина [3, 266].

7.5. Ранняя диагностика послеоперационных осложнений

В ряде недавних публикациях было показано, что различия по уровню послеоперационной смертности между отдельными медицинскими учреждениями обусловлены не количеством осложнений, а особенностями дальнейшего ведения этих пациентов [267]. Такие данные позволяют утверждать, что раннее выявление послеоперационных осложнений и назначение агрессивной терапии могут привести к снижению послеоперационной заболеваемости и смертности. В нескольких мета-анализах было продемонстрировано, что повышение послеоперационной концентрации тропонина и BNP при внесердечных хирургических вмешательствах ассоциировано с достоверным увеличением риска смерти [55, 266, 268]. Результаты проспективного исследования Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) подтвердили данные этих мета-анализов [3]. Суммируя изложенные данные, можно утверждать, что ранние измерения уровня тропонина у отдельных пациентов могут повлиять на тактику их дальнейшего ведения. В нерандомизированном исследовании было показано, что комплекс мероприятий, направленный на поддержание гомеостаза, приводил к достоверному уменьшению случаев послеоперационного повышения уровня тропонина и послеоперационной смертности [269]. Контроль концентрации BNP или высокочувствительного тропонина до и после операции приводит к наибольшим положительным эффектам у пациентов с функциональной способностью ≤ 4 MET или значением модифицированного индекса кардиального риска более 1 при выполнении сосудистых операций и более 2 для других внесердечных хирургических вмешательств. После операции пациентам с баллом менее 7 по шкале Апгар и независимо от значения модифицированного индекса кардиального риска необходимо также проводить мониторинг уровня BNP или высокочувствительного тропонина для выявления возможных осложнений на ранних стадиях.

7.6. Обезболивание в послеоперационном периоде

Выраженная послеоперационная боль, наблюдающаяся у 5-10% пациентов, повышает симпатический тонус и замедляет выздоровление [270, 271]. Нейроаксиальная аналгезия с помощью местных анестетиков или опиоидов и/или альфа-2-агонистов и внутривенных опиоидов сама по себе или в комби-

нации с нестероидными противовоспалительными препаратами, представляются наиболее эффективными мерами. Преимущества инвазивных (нейроаксиальных) методов обезболивания должны всегда оцениваться вместе с потенциальными недостатками; это особенно важно при рассмотрении возможности нейроаксиальной блокады у пациентов, длительно получающих антитромбоцитарную терапию, в связи с повышенным риском развития гематомы. Данные опубликованного в 2013г мета-анализа, сравнивавшего влияние эпидуральной и системной анальгезии, показали, что эпидуральная анальгезия ассоциировалась с достоверным 40% снижением смертности и значительным снижением риска развития ФП, суправентрикулярной тахикардии, тромбоза глубоких вен, нарушений дыхания, ателектазов, пневмонии, кишечной непроходимости, послеоперационной тошноты и рвоты, а также с более быстрым восстановлением функции кишечника, однако значительно повышала риск артериальной гипотонии, зуда, задержки мочи и моторной дисфункции [272].

Трансформация острой послеоперационной боли в хронический постхирургический болевой синдром является возможным неблагоприятным последствием хирургического вмешательства, негативно влияющим на качество и продолжительность жизни пациента. Частота встречаемости хронической постхирургической боли различается при различных типах операций. Имеются ограниченные данные о профилактическом эффекте местной или региональной анальгезии, использования габапентина, прегабалина или внутривенного введения лидокаина, которые могут предотвращать развитие персистирующей постхирургической боли и использоваться у пациентов высокого риска [273].

Рекомендации по проведению анестезии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов высокого кардиального риска следует рассматривать проведение терапии, направленной на достижение заданных параметров (goal-directed therapy).	Ila	B	261-264
Для улучшения стратификации риска возможен контроль уровня натрийуретических пептидов и высокочувствительного тропонина у пациентов высокого риска.	Ilb	B	3, 55, 266, 268, 272
Проведение нейроаксиальной анестезии (изолированно) при отсутствии противопоказаний и после адекватной оценки соотношения риск/польза, снижает риск периоперационной смертности и развития осложнений по сравнению с общим наркозом и может использоваться при внесердечных хирургических вмешательствах.	Ilb	B	10, 252-257

Следует избегать пролонгированных эпизодов артериальной гипотонии (среднее артериальное давление менее 60 мм рт.ст.) суммарной продолжительностью более 30 минут.	Ilb	B	104, 245, 246
Можно рассматривать проведение нейроаксиальной анальгезии, при отсутствии противопоказаний, с целью послеоперационного обезболивания.	Ilb	B	272
Следует избегать использования нестероидных противовоспалительных препаратов (особенно ингибиторов циклооксигеназы-2) в качестве препаратов первого ряда для проведения обезболивания у пациентов с ИБС или перенесенным инсультом.	Ilb	B	279

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Альтернативным способом облегчения послеоперационной боли является контролируемая пациентом анальгезия. В мета-анализах РКИ было показано, что контролируемая пациентом анальгезия имеет ряд преимуществ над анальгезией, контролируемой медперсоналом, или обезболиванием “по требованию”. При этом, не было отмечено достоверных различий по числу осложнений или неблагоприятных исходов. Контролируемая пациентом анальгезия является адекватной альтернативой у больных, которым невозможно провести региональную анестезию. Однако должны проводиться рутинное наблюдение таких пациентов и документирование эффектов лечения [270, 274-276].

Нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы циклооксигеназы-2 могут провоцировать развитие сердечной и почечной недостаточности, а также тромбоэмболических осложнений, а поэтому следует избегать их назначения у пациентов с ишемией миокарда или мультифокальным атеросклерозом. В недавнем исследовании был выявлен повышенный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, связанный с применением диклофенака, особенно в популяции высокого риска [277]. Ингибиторы циклооксигеназы-2 в меньшей степени провоцируют язвенное поражение желудка и кишечника, а также бронхоспазм, чем ингибиторы циклооксигеназы-1. Итоговая роль этих препаратов в лечении послеоперационной боли у пациентов с заболеваниями сердца, перенесших внесердечные хирургические вмешательства, не определена. Следует избегать назначения этих препаратов в случае сопутствующей сердечной и почечной недостаточности, у пожилых пациентов, больных, получающих терапию диуретиками, а также у пациентов с нестабильной гемодинамикой [278].

8. Пробелы в доказательных данных

Комитетом по разработке рекомендаций были выявлены следующие пробелы в доказательной базе по рассматриваемой проблеме:

- Нет достаточных данных о взаимодействии хирургических ФР (таких как выраженное снижение или наоборот повышение индекса массы тела, анемия, иммунный статус) с сердечно-сосудистыми ФР и об их влиянии на исходы внесердечных хирургических вмешательств.

- Необходима разработка шкал, позволяющих прогнозировать риск смерти от внесердечных причин.

- Необходимо проведение интервенционных исследований или исследований, оценивающих исходы, с анализом роли повышенных пред- или послеоперационных уровней высокочувствительного тропонина, BNP и других биомаркеров.

- Некоторая неопределенность сохраняется в отношении дозировки и длительности периоперационной терапии бета-блокаторами, а также выбора оптимального представителя этого класса препаратов у пациентов, которым выполняются внесердечные хирургические вмешательства высокого риска.

- Неизвестно также, оказывает ли периоперационная терапия бета-блокаторами какое-либо положительное влияние при выполнении хирургических вмешательств промежуточного риска.

- Неопределенность имеется в вопросах пользы начала назначения статинов в периоперационном периоде при выполнении хирургических операций высокого риска.

- Необходимо проведение интервенционных исследований или исследований по оценке исходов, изучающих вопросы профилактики или коррекции нарушений гемодинамики, а также по определению нижней границы значений биспектрального индекса, которые статистически достоверно коррелируют с развитием неблагоприятного исхода.

- Недостаточно данных, касающихся влияния общего состояния пациента, размера и опыта хирургической бригады, степени инвазивности процедуры на исходы внесердечных хирургических вмешательств. Для получения ответа на эти вопросы требуется проведение крупных рандомизированных мультицентровых исследований по отдельным видам хирургических операций.

9. Заключение

На рисунке 3 представлен алгоритм, являющийся доказательным пошаговым подходом, определяющим, какие пациенты нуждаются в проведении дополнительного обследования, реваскуляризации миокарда или проведения специфической кардиологической терапии перед операцией. Для каждого пункта Комитет указал уровень рекомендации и степень доказательности данных в сопроводительной таблице 8.

Шаг 1. Необходимо оценить экстренность хирургического вмешательства. В случае экстренной ситуации тактика определяется состоянием пациента и особенностями предстоящей операции и не предполагает

дальнейшего обследования и лечения патологии сердечно-сосудистой системы. В такой ситуации консультантом даются рекомендации по периоперационному медикаментозному ведению пациента, выявлению потенциальных неблагоприятных кардиальных событий и возможности и необходимости продолжения постоянно получаемой кардиотропной терапии.

Шаг 2. В случае нестабильного состояния, следует провести необходимую диагностику и лечение до операции. Примерами являются нестабильные коронарные синдромы, декомпенсированная СН, выраженные нарушения ритма, симптомная клапанная патология. Достижение стабилизации состояния часто требует отмены или откладывания хирургического вмешательства. Например, пациентам с нестабильной стенокардией должна быть выполнена коронарография и назначено соответствующее лечение. Варианты лечебной тактики должны обсуждаться мультидисциплинарной командой специалистов, включая всех врачей, занимающихся периоперационным ведением больных, так как интервенционные вмешательства могут оказывать влияние на последующее анестезиологическое обеспечение и само хирургическое лечение. Так, начало ДДТ после коронарного стентирования может осложнить проведение нейроаксиальной анестезии и определенных видов хирургических вмешательств. В зависимости от итогов коллегиального обсуждения, пациенту может быть выполнена либо операция АКШ; либо баллонная ангиопластика; либо стентирование коронарных артерий, предполагающее начало двойной антитромбоцитарной терапии в том случае, если выполнение основной внесердечной операции может быть временно отложено; или же пациенту может быть выполнена непосредственно внесердечная операция на фоне оптимальной медикаментозной терапии, если задержка ее выполнения неприемлема.

Шаг 3. У кардиологически стабильных больных следует определить риск предстоящего хирургического вмешательства (табл. 3). Если прогнозируемый 30-дневный риск развития кардиальных осложнений низкий (менее 1%), крайне маловероятно, что результаты дальнейшего обследования каким-либо образом повлияют на тактику ведения пациента, поэтому в данной ситуации можно выполнять операцию без дальнейшего обследования. Врач должен выявить ФР и дать рекомендации по медикаментозной терапии и изменению образа жизни для улучшения отдаленных исходов, как это указано в таблице 8. У пациентов с диагностированной ранее ИБС или ишемией миокарда можно рассматривать начало терапии бета-блокаторами в предоперационном периоде. Оптимально лечение бета-блокаторами должно быть начато в период от 30 до 2 суток перед операцией и продолжено в послеоперационном периоде. Необходимо начинать назначение бета-блокаторов с малых доз,

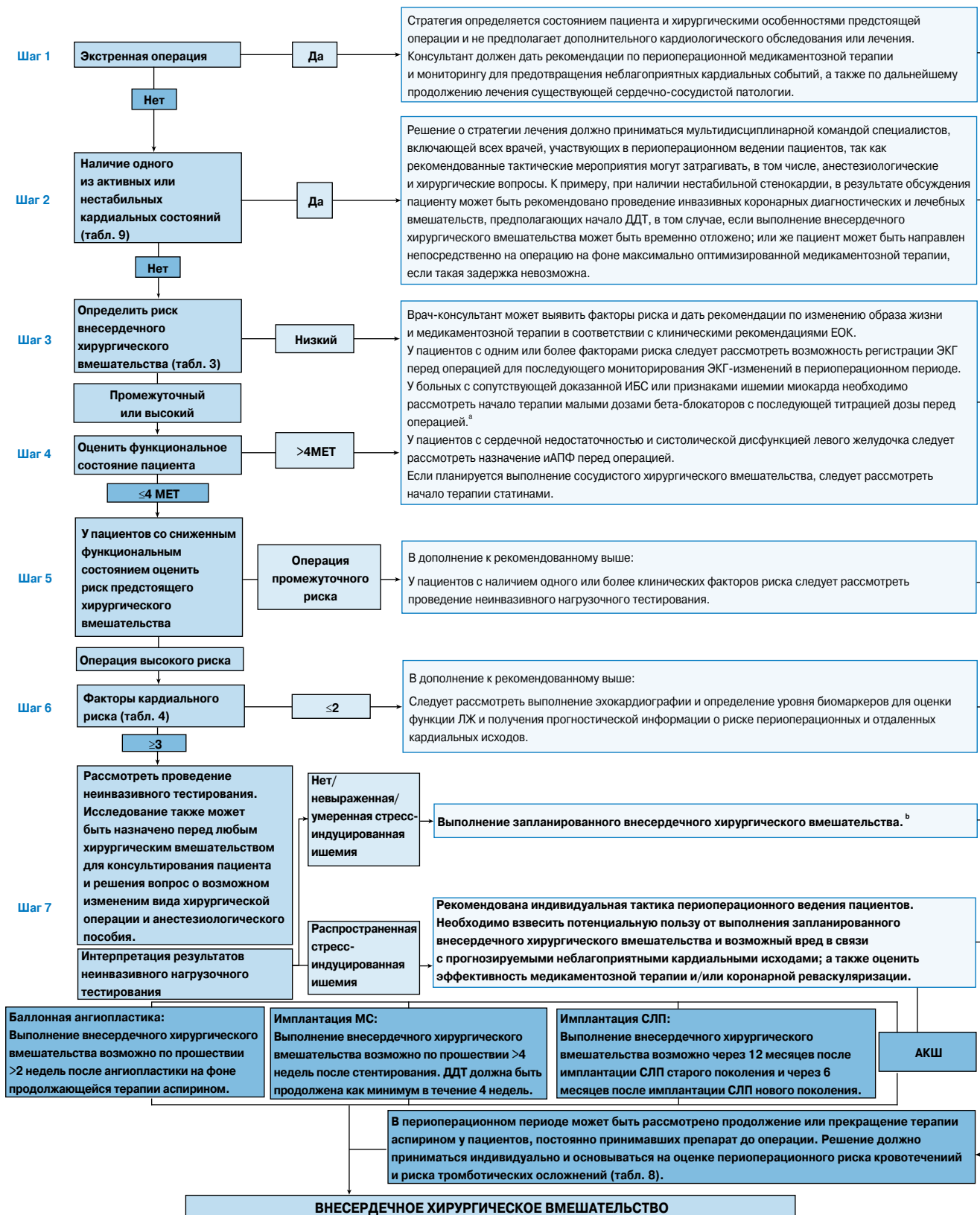


Рис. 3. Сводный алгоритм периоперационной тактики ведения пациентов.

Примечание: ^а — терапия бета-блокаторами должна быть начата в период от 30 до 2 суток перед операцией и продолжена в послеоперационном периоде. Необходимо постепенно титровать дозу препарата до достижения целевой частоты сердечных сокращений в покое 60-70 в минуту и систолического артериального давления более 100 мм рт.ст. ^б — особенности анестезии и периоперационного мониторинга описаны в соответствующем разделе.

Сокращения: АКШ — операция аорто-коронарного шунтирования, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, MET — метаболический эквивалент, СЛП — стент с лекарственным покрытием, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 8

**Сводная информация по предоперационной оценке
кардиального риска и периоперационной тактике ведения пациентов**

Шаг	Экстренность	Кардиологическое состояние	Вид операции ^a	Функциональная способность	Клинические факторы риска ^b	ЭКГ	ЛЖ ЭхоКГ ^c	Нагрузочные тесты с визуализацией миокарда ^d	BNP и TnT ^e	Бета-блокаторы ^{e,f}	иАПФ ^g	Аспирин ^g	Статины ^g	Реваскуляризация миокарда
1	Экстренная операция	Стабильное					III C	III C		I B (продолжение терапии)	IIa C ^h (продолжение терапии)	IIb B (продолжение терапии)	I C (продолжение терапии)	III C
2	Экстренная операция	Нестабильное ^g												IIa C
	Плановая операция	Нестабильное ^g				I C ^g	I C ^g	III C	IIb B					I A
3	Плановая операция	Стабильное	Низкого риска (<1%)		Нет	III C	III C	III C	III C	III B	IIa C ^h	I C ^m	IIa B ⁱ	III B
					≥1	IIb C	III C	III C		IIb B ⁱ	IIa C ^h	I C ^m	IIa B ⁱ	III B
4	Плановая операция	Стабильное	Промежуточного (1-5%) или высокого риска(>5%)	Отличная или хорошая			III C	III C	III C	IIb B ⁱ	IIa C ^h	I C ^m	IIa B ⁱ	III B
5	Плановая операция	Стабильное	Промежуточного риска (1-5%)	Сниженная	Нет	IIb C	III C ^k		III C ^k	IIb B ⁱ	IIa C ^h	I C ^m	IIa B ⁱ	III B
					≥1	I C	III C ^k	IIb C		IIb B ⁱ	IIa C ^h	I C ^m	IIa B ⁱ	III B
6	Плановая операция	Стабильное	Высокого риска(>5%)	Сниженная		I C	IIb C ^k	IIb C	IIb B ^{i,k}	IIb B ^{i,j}	IIa C ^h	I C ^m	IIa B ⁱ	IIb B
					≥3	I C	IIb C ^k	I C	IIb B ^k	IIb B ^{i,j}	IIa C ^h	I C ^m	IIa B ⁱ	IIb B

Примечания: Заштрихованные области: лечебная тактика должна определяться мультидисциплинарным консилиумом специалистов.

^a — вид хирургического вмешательства (табл. 3); риск развития инфаркта миокарда и смерти от сердечных причин в течение 30 суток с момента операции,

^b — клинические факторы риска представлены в таблице 4, ^c — у пациентов без клинических признаков и симптомов заболевания сердца или изменений на ЭКГ,

^d — неинвазивное тестирование выполняется не только для решения вопроса о реваскуляризации, но также для консультирования пациента, возможного изменения тактики периоперационного ведения в зависимости от вида хирургического вмешательства и анестезиологического пособия, ^e — начало медикаментозной терапии, в случае экстренного хирургического вмешательства — продолжение принимаемой на момент поступления терапии, ^f — терапия в идеале должна быть начата за 30 суток до операции (и не позже, чем за 2 суток до операции) и продолжена в послеоперационном периоде; целевая частота сердечных сокращений 60-70 в минуту, целевой уровень АД более 100 мм рт.ст., ^g — нестабильные кардиальные состояния представлены в таблице 9. Тактика ведения основана на настоящих рекомендациях, предполагающих оценку функции ЛЖ и ЭКГ при наличии этих состояний, ^h — при наличии СН и систолической дисфункции ЛЖ (лечение должно быть начато по крайней мере за 1 неделю до операции), ⁱ — у пациентов с диагностированной ИБС или ишемией миокарда, ^j — у пациентов, которым предстоит выполнение сосудистого хирургического вмешательства, ^k — оценка функции ЛЖ по данным эхокардиографии и определение уровня BNP рекомендованы у пациентов с известной или подозреваемой сердечной недостаточностью перед выполнением операций промежуточного или высокого риска (I A), ^l — при балле по шкале Американского Общества Анестезиологов ≥3 или значениях модифицированного индекса кардиального риска ≥2, ^m — терапия аспирином должна быть продолжена после имплантации стента (в течение 4 недель после имплантации ГМС и 3-12 месяцев после имплантации СЛП).

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, BNP — мозговой натрийуретический пептид, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек.

постепенно титровать дозу до достижения частоты сердечных сокращений в покое 60-70 в минуту и систолического АД более 100 мм рт.ст. У пациентов с СН и нарушением систолической функции левого желудочка (ФВЛЖ менее 40%) следует рассматривать назначение иАПФ (или АРА при непереносимости иАПФ) перед операцией. При выполнении сосудистых хирургических вмешательств необходимо рассмотреть начало терапии статинами в предоперационном периоде. У пациентов, принимавших аспирин до операции, следует обсудить временную отмену терапии в случае трудно контролируемого гемостаза во время хирургического вмешательства.

Шаг 4. Оценить функциональную способность. В случае если функциональная способность асимптомного или кардиологически стабильного пациента умеренная или высокая (более 4 МЕТ), проведение дальнейших обследований с большой долей вероятности не повлияет на тактику ведения больного независимо от вида предстоящего хирургического вмешательства. Даже при наличии ФР пациент может быть направлен на оперативное лечение. Рекомендации по медикаментозному обеспечению периоперационного периода аналогичны таковым в Шаге 3.

Шаг 5. У пациентов с умеренной или низкой функциональной способностью следует оценить риск предстоя-

Таблица 9
Нестабильные кардиальные состояния

• Нестабильная стенокардия
• Острая сердечная недостаточность
• Выраженные нарушения ритма сердца
• Симптомные клапанные пороки сердца
• Недавно перенесенный инфаркт миокарда ^a и резидуальная ишемия миокарда

Примечание: ^a — перенесенный инфаркт миокарда в течение 30 суток, согласно универсальному определению [49].

шей операции, как описано в таблице 3. Если планирующееся хирургическое вмешательство относится к группе промежуточного риска, пациент может быть сразу направлен на оперативное лечение. В дополнение к рекомендованному ранее, у больных, имеющих 1 и более ФР (табл. 4) необходима регистрация ЭКГ и мониторинг возможных ее изменений во время операции.

Шаг 6. В случае предстоящей операции высокого риска у пациентов с тремя и более ФР (табл. 4) следует рассмотреть возможность выполнения неинвазивного нагрузочного тестирования. Также неинвазивное тестирование может быть назначено при подготовке к любому хирургическому вмешательству для уточнения состояния пациента или при рассмотрении вопроса о возможном изменении периоперационной тактики ведения в отношении вида хирургического вмешательства и анестезиологического пособия. Необходимо оценивать ФР и проводить медикаментозное лечение, как описано в Шаге 3.

Шаг 7. Интерпретация результатов неинвазивного тестирования: пациенты, у которых не были спровоцированы ишемические изменения в ходе тестирования или при наличии признаков ишемии незначительной-умеренной распространенности, предполагающих одно-двухсосудистое поражение коронарных артерий, могут быть направлены на оперативное лечение без дальнейшего обследования. В случае выявления распространенных ишемических изменений, индуцированных в ходе неинвазивного нагрузочного тестирования, рекомендована индивидуальная тактика периоперационного ведения пациента. Необходимо принимать во внимание как потенциальную пользу от предстоящего хирургического вмешательства, так и вред, который может быть нанесен возмож-

ными осложнениями. Следует также оценивать влияние медикаментозной кардиологической терапии и/или коронарной реваскуляризации, причем не только на ближайшие послеоперационные, но и на отдаленные исходы. В случае выполнения ЧКВ следует помнить, что начало и длительность ДДТ будет влиять на сроки выполнения изначально запланированного хирургического вмешательства (см. Разделы 4.2. и 4.4).

10. Приложение

Национальные кардиологические общества ЕОК, принявшие активное участие в рецензировании Рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества анестезиологов по предоперационному обследованию и ведению пациентов при выполнении внесердечных хирургических вмешательств 2014.

Austria, Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler — **Azerbaijan**, Azerbaijan Society of Cardiology, Rahima Gabulova — **Belarus**, Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alena Kurlianskaya — **Belgium**, Belgian Society of Cardiology, Marc J Claeys — **Bosnia and Herzegovina**, Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Ibrahim Terzić — **Bulgaria**, Bulgarian Society of Cardiology, Assen Goudev — **Cyprus**, Cyprus Society of Cardiology, Petros Agathangelou — **Czech Republic**, Czech Society of Cardiology, Hana Skalicka — **Denmark**, Danish Society of Cardiology, Lone Due Vestergaard — **Estonia**, Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa — **Finland**, Finnish Cardiac Society, Kai Lindgren — **France**, French Society of Cardiology, G rald Vanzetto — **Georgia**, Georgian Society of Cardiology, Zurab Pagava — **Germany**, German Cardiac Society, Malte Kelm — **Greece**, Hellenic Cardiological Society, Costas Thomopoulos — **Hungary**, Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss — **Iceland**, Icelandic Society of Cardiology, Karl Andersen — **Israel**, Israel Heart Society, Zvi Vered — **Italy**, Italian Federation of Cardiology, Francesco Romeo — **Kyrgyzstan**, Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirakhimov — **Latvia**, Latvian Society of Cardiology, Gustavs Latkovskis — **Lebanon**, Lebanese Society of Cardiology, Georges Saade — **Libya**, Libyan Cardiac Society, Hisham A. Ben Lamin — **Lithuania**, Lithuanian Society of Cardiology, Germanas Marinkis — **Malta**, Maltese Cardiac Society, Mark Sammut — **Poland**, Polish Cardiac Society, Janina Stepinska — **Portugal**, Portuguese Society of Cardiology, João Manuel Pereira Coutinho — **Romania**, Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman — **Russia**, Russian Society of Cardiology, Dmitry Duplyakov — **Serbia**, Cardiology Society of Serbia, Marina Deljanin Ilic — **Slovakia**, Slovak Society of Cardiology, Juraj D brava — **Spain**, Spanish Society of Cardiology, Vicente Bertomeu — **Sweden**, Swedish Society of Cardiology, Christina Christersson — **The Former Yugoslav Republic of Macedonia**, Macedonian FYR Society of Cardiology, Marija Vavlukis — **Tunisia**, Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Abdallah Mahdhaoui — **Turkey**, Turkish Society of Cardiology, Dilek Ural — **Ukraine**, Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko — **United Kingdom**, British Cardiovascular Society, Andrew Archbold.

Текст “РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРЕДОПЕРАЦИОННОМУ ОБСЛЕДОВАНИЮ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ВНЕСЕРДЕЧНЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ. 2014 ESC/ESA” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (UEMC). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале.

Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и ЕОК <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ЭМБОЛИЕЙ СИСТЕМЫ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ 2014

Рабочая группа по диагностике и ведению острой эмболии лёгочной артерии Европейского общества кардиологов (ESC)

Утверждено Европейским респираторным обществом (ERS)

Авторы/члены рабочей группы: Stavros V. Konstantinides* (Председатель) (Германия/Греция), Adam Torbicki* (Со-председатель) (Польша), Giancarlo Agnelli (Италия), Nicolas Danchin (Франция), David Fitzmaurice (Соединённое Королевство), Nazzareno Galiè (Италия), J. Simon R. Gibbs (Великобритания), Menno V. Huisman (Нидерланды), Marc Humbert† (Франция), Nils Kucher (Швейцария), Irene Lang (Австрия), Mareike Lankeit (Германия), John Lekakis (Греция), Christoph Maack (Германия), Eckhard Mayer (Германия), Nicolas Meneveau (Франция), Arnaud Perrier (Швейцария), Piotr Pruszczyk (Польша), Lars H. Rasmussen (Дания), Thomas H. Schindler (США), Pavel Svitol (Чехия), Anton Vonk Noordegraaf (Нидерланды), Jose Luis Zamorano (Испания), Maurizio Zompatori (Италия).

Комитет ESC по подготовке практических рекомендаций (КПР): Jose Luis Zamorano (Председатель) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Bax (Нидерланды), Hector Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Великобритания), Çetin Erol (Турция), Robert Fagard (Бельгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израиль), Arno Hoes (Нидерланды), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ales Linhart (Чехия), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), William Wijns (Бельгия), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты: Çetin Erol (координатор КПР по рецензированию) (Турция), David Jimenez (координатор рецензированию) (Испания), Walter Ageno (Италия), Stefan Agewall (Норвегия), Riccardo Asteggiano (Италия), Rupert Bauersachs (Германия), Cecilia Becattini (Италия), Henri Bounameaux (Швейцария), Harry R. Büller (Нидерланды), Constantinos H. Davos (Греция), Christi Deaton (Великобритания), Geert-Jan Geersing (Нидерланды), Miguel Angel Gómez Sanchez (Испания), Jeroen Hendriks (Нидерланды), Arno Hoes (Нидерланды), Mustafa Kilickap (Турция), Viacheslav Mareev (Россия), Manuel Monreal (Испания), Joao Morais (Португалия), Petros Nihoyannopoulos (Великобритания), Bogdan A. Popescu (Румыния), Olivier Sanchez† (Франция), Alex C. Spyropoulos (США).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов рекомендаций доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

*Адреса для переписки: Председатель, Германия/Греция: Stavros Konstantinides, Centre for Thrombosis and Hemostasis, Johannes Gutenberg University of Mainz, University Medical Centre Mainz, Langenbeckstrasse 1, 55131 Mainz, Germany. Tel: +496131176255, Fax: +496131173456. Email: stavros.konstantinides@unimedizin-mainz.de, and Department of Cardiology, Democritus University of Thrace, Greece. Email: skonst@med.duth.gr. Сопредседатель, Польша: Adam Torbicki, Department of Pulmonary Circulation and Thromboembolic Diseases, Medical Centre of Postgraduate Education, ECZ-Otwock, Ul. Borowa 14/18, 05-400 Otwock, Poland. Tel: +48227103052, Fax: +4822710315. Email: adam.torbicki@ecz-otwock.pl.

†Представляет Европейское респираторное общество.

Список рецензентов Национальных кардиологических обществ ESC представлен в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакология и медикаментозная терапия, Ядерная кардиология и КТ сердца, Периферическая циркуляция, Лёгочная циркуляция и правожелудочковая функция, Тромбоз.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал 2015, 8 (124): 67–110
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-67-110>

Ключевые слова: рекомендации, лёгочная эмболия, венозный тромбоз, шок, гипотония, боль в груди, одышка, сердечная недостаточность, диагностика, лечение антикоагулянтами, тромболизис.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2014), 35, 3033-3080, doi:10.1093/eurheartj/ehu283, Online publish-ahead-of-print 29 August 2014

Адаптированный перевод на русский язык: к.м.н. Таратухин Е.О.

кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н. Лебедевой А.Ю.

Научное редактирование перевода выполнено: заведующей 9 отделением анестезиологии и реанимации ГКБ №15 им. О.М. Филатова, профессором

2014 ESC GUIDELINES ON THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ACUTE PULMONARY EMBOLISM

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)

Russ J Cardiol 2015, 8 (124): 67–110

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-67-110>**Key words:** Guidelines, Pulmonary embolism, Venousthrombosis, Shock, Hypotension, Chest pain, Dyspnoea, Heart failure, Diagnosis, Treatment–Anticoagulation, Thrombolysis.**Оглавление**

Сокращения и условные обозначения	69
1. Преамбула.....	70
2. Введение.....	71
2.1. Эпидемиология	71
2.2. Предрасполагающие факторы.....	71
2.3. Естественное течение патологии	72
2.4. Патофизиология	73
2.5. Клиническая классификация тяжести	74
3. Диагностика.....	74
3.1. Клиническая картина	74
3.2. Оценка клинической вероятности	76
3.3. Измерение D-димера.....	76
3.4. Компьютерная томографическая пульмонангиография.....	77
3.5. Сцинтиграфия лёгких.....	78
3.6. Пульмонангиография	79
3.7. Магнитная резонансная томография.....	79
3.8. Эхокардиография.....	79
3.9. Компрессионная венозная ультрасонография	80
3.10. Диагностические стратегии	81
3.10.1. Подозрение на лёгочную эмболию с наличием шока или гипотензии.....	81
3.10.2. Подозрение на лёгочную эмболию без шока и гипотензии	82
3.11. Возможные неопределённости.....	83
4. Прогноз.....	84
4.1. Клинические показатели	84
4.2. Визуализация правого желудочка при помощи эхокардиографии или компьютерной томографической ангиографии	85
4.3. Лабораторные тесты и биомаркеры	86
4.3.1. Маркеры дисфункции желудочка.....	86
4.3.2. Маркеры повреждения миокарда	87
4.3.3. Другие (несердечные) лабораторные маркеры.....	87
4.4. Комбинированная оценка и шкалы.....	87
4.5. Стратегия оценки прогноза	89
5. Лечение в острую фазу.....	89
5.1. Гемодинамическая и дыхательная поддержка	89
5.2. Антикоагулянты	90
5.2.1. Парентеральные антикоагулянты	90
5.2.2. Антагонисты витамина К	91
5.2.3. Новые пероральные антикоагулянты	92
5.3. Тромболизис	93
5.4. Хирургическая эмболектомия	95
5.5. Чрескожное инвазивное лечение	95
5.6. Венозные фильтры	95
5.7. Ранняя выписка и лечение дома	97
5.8. Терапевтические стратегии.....	97
5.8.1. Лёгочная эмболия с шоком или гипотензией (эмболия высокого риска).....	97
5.8.2. Лёгочная эмболия без шока и гипотензии (эмболия промежуточного и низкого риска)	98

5.9. Возможные неопределённости.....	98
6. Длительность антикоагулянтной терапии	99
6.1. Новые антикоагулянты для продлённого лечения.....	101
7. Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия	102
7.1. Эпидемиология	102
7.2. Патофизиология	102
7.3. Клиническая картина и диагноз	103
7.4. Лечение и прогноз	104
8. Особые ситуации	105
8.1. Беременность	105
8.1.1. Диагностика лёгочной эмболии при беременности	105
8.1.2. Лечение лёгочной эмболии при беременности.....	106
8.2. Лёгочная эмболия и злокачественные новообразования	107
8.2.1. Диагностика лёгочной эмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями	107
8.2.2. Прогноз лёгочной эмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями	107
8.2.3. Ведение пациентов с лёгочной эмболией и со злокачественными новообразованиями.....	108
8.2.4. Недиagnosticированный рак, манифестировавший лёгочной эмболией.....	108
8.3. Нетромботическая лёгочная эмболия.....	108
8.3.1. Септическая эмболия	108
8.3.2. Эмболия инородным телом.....	109
8.3.3. Жировая эмболия	109
8.3.4. Воздушная эмболия.....	109
8.3.5. Эмболия амниотической жидкостью	109
8.3.6. Эмболия тканью опухоли	109
9. Приложение.....	109
Литература	110

Сокращения и условные обозначения

ESC/EOK — Европейское общество кардиологов	ОЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ABK — антагонисты витамина К	ПЖ — правый желудочек
АД — артериальное давление	ПЭА — пульмональная эндартерэктомия
АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время	РР — относительный риск
ВТД — время в терапевтическом диапазоне	соотв. — соответственно
ВМГ — нефракционированный (высокомолекулярный) гепарин	С-БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа
ВТЭ — венозная тромбоэмболия	рТАП — рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения	ТГВ — тромбоз глубоких вен
ДИ — доверительный интервал	Тс — технеций
КВУЗИ — компрессионное венозное ультразвуковое исследование	ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ
КПР — Комитет по подготовке практических рекомендаций	ЦСА — цифровая субтракционная ангиография
КТ — компьютерная томография/томограмма	ЧПЭ — чреспищеводная эхокардиография
ЛГ — лёгочная гипертензия	ЧСС — частота сердечных сокращений
ЛЖ — левый желудочек	BNP — мозговой натрий-уретический пептид
ЛСС — сосудистое сопротивление лёгочных сосудов	ELISA — метод фермент-связанной иммуносорбции
ЛЭ — лёгочная эмболия	NT-proBNP — промозговой натрий-уретический пептид
МДКТ — мультidetекторная компьютерная томография (ангиография)	V/Q-сцинтиграфия — вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия
МКРЗ — Международная комиссия радиологической защиты	AMPLIFY — Исследование Аписабана для начального лечения лёгочной эмболии и тромбоза глубоких вен как терапии первой линии
МНО — международное нормализованное отношение	ICOPER — Международный совместный регистр лёгочной эмболии
МРТ — магнитно-резонансная томография	PEITHO — Исследование тромболиза при лёгочной эмболии
НВКА — не-витамин-К-зависимые пероральные антикоагулянты(ы)	PIOPED — Проспективное изучение диагностики лёгочной эмболии
НМГ — низкомолекулярный гепарин	RIETE — Испанский информационный регистр венозной тромбоэмболии
НПВ — нижняя полая вена	PESI — индекс тяжести лёгочной эмболии
ОКС — острый коронарный синдром	sPESI — упрощённый индекс тяжести лёгочной эмболии
ОР — отношение рисков	
ОШ — отношение шансов	

1. Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы доказательные данные, доступные на момент написания, по конкретному вопросу с целью помочь практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения конкретного пациента с данным состоянием, принимая во внимание исходы и соотношение риск-польза конкретных диагностических и лечебных мероприятий. Руководства и Рекомендации призваны помочь практикам в принятии каждодневных решений; однако конечное решение по конкретному пациенту остаётся под ответственностью практика(ов), в сотрудничестве с самим пациентом и его представителями.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC) выпущено довольно много рекомендаций, как и другими обществами и организациями. Ввиду влияния на результаты оказания помощи, созданы специальные критерии для оценки рекомендаций, чтобы принятие решений на их основе было максимально прозрачным. Подобные критерии для Рекомендаций ESC могут быть найдены на сайте ESC (www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx). Данные Рекомендации представляют официальную позицию сообщества по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

Члены Проблемной комиссии были отобраны ESC с целью представительства профессионалов, вовлечённых в медицинскую работу с данной патологией. Отобранные эксперты также провели независимую оценку доступной доказательной базы по ведению данной патологии (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию), в соответствии с Комитетом ESC по Практическим Рекомендациям

(КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая отношение риск-польза. При наличии, были также включены данные о расчётных исходах для больших популяций. Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были взвешены и ранжированы по шкалам, как представлено в таблицах 1 и 2.

Эксперты и рецензенты заполнили “декларацию конфликта интересов” по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один файл, доступны на сайте ESC (www.escardio.org/guidelines). Любые изменения интересов, возникавшие в период написания текста, обновлялись. Рабочая группа была финансирована ESC без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

КПР наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций Рабочими группами, группами экспертов или согласительными комиссиями. Комитет также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. Они проходят серьёзное рецензирование в КПР, партнёрским комитетом и внешними экспертами. После получения одобрений текст утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается EAC для одновременной публикации в Европейском Кардиологическом Журнале и партнёрских изданиях. Рекомендации были созданы с большой ответственностью и вниманием к доступной на данный момент научной и медицинской информации.

Задача разработки Рекомендаций не только включает интеграцию самых свежих исследований, но и создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций. Чтобы внедрить их в практику, создаются сокращённые карманные версии,

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

слайды, буклеты, карточки для неспециалистов, электронные версии (программы для смартфонов и др.). Эти версии сокращены и потому при необходимости нужно обращаться к полной версии, которая свободно доступна на сайтах ESC. Национальные общества, входящие в ESC, должны способствовать переводу, распространению и внедрению Рекомендаций ESC. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Для оценки соответствия каждодневной практики предлагаемым рекомендациям необходимы опросы и регистры. Это позволит замкнуть связь между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, их распространением и внедрением в практику.

Работники здравоохранения призываются взять на вооружение Рекомендации ESC во время принятия решений, как и во время выработки стратегий профилактики, диагностики и лечения; однако ни каким образом Рекомендации ESC не перекрывают личную ответственность практических работников при принятии решений в конкретном случае, а также учёт мнения самого пациента или его представителя. Кроме того, на практикующем профессионале лежит ответственность за проверку правил и регуляторных условий в отношении препаратов и устройств на момент их применения.

2. Введение

Этот документ продолжает две прежние Рекомендации ESC по клиническому ведению лёгочной эмболии (ЛЭ), опубликованные в 2000 и 2008 гг. Многие рекомендации сохранили и подтвердили свою значимость, однако, новые данные расширили и изменили наши представления в отношении оптимальной диагностики, ведения и терапии пациентов с ЛЭ. Ниже перечислены наиболее клинически значимые новые аспекты этой версии 2014 г в сравнении с прежней версией 2008 г:

- (1) Недавно выявленные предрасполагающие факторы к венозной тромбоэмболии (ВТЭ).
- (2) Упрощение правил клинического прогнозирования.
- (3) Возрастные пороги значений D-димера.
- (4) Субсегментарная ЛЭ.
- (5) Случайная, клинически непредсказуемая ЛЭ.
- (6) Улучшенная стратификация при промежуточном риске ЛЭ.
- (7) Начало лечения антагонистами витамина К.
- (8) Лечение и вторичная профилактика ВТЭ новыми прямыми пероральными антикоагулянтами.
- (9) Эффективность и безопасность реперфузионного лечения пациентов промежуточного риска.
- (10) Ранняя выписка и домашнее (амбулаторное) лечение ЛЭ.

(11) Диагностика и лечение хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (ХТЭЛГ).

(12) Формальные рекомендации по ведению ЛЭ при беременности и при наличии злокачественных новообразований.

Эти новые аспекты были интегрированы в прежние данные для того, чтобы предложить оптимальные и — где возможно — объективно подтверждённые стратегии ведения для пациентов с подозреваемой или подтверждённой ЛЭ.

Для сокращения объёма печатного текста, дополнительная информация, таблицы, рисунки и ссылки доступны как интернет-приложение на сайте ESC (www.escardio.org).

2.1. Эпидемиология

ВТЭ включает в себя тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ЛЭ. Это третье по распространённости сердечно-сосудистое заболевание с ежегодной встречаемостью 100–200 на 100 000 человек [1, 2]. ВТЭ может быть смертельной в острой фазе или вести к хроническому течению и инвалидности [3–6], но она также может быть предотвращена.

Острая ЛЭ — наиболее серьёзное клиническое проявление ТГВ. Поскольку в основном ЛЭ является следствием ТГВ, большая часть данных по её эпидемиологии, факторам риска и течению получена в исследованиях ВТЭ в целом.

Эпидемиологию ЛЭ трудно определить, потому что она может оставаться бессимптомной, и её диагностика может оказаться случайной [2]. В некоторых случаях первым проявлением ЛЭ может быть внезапная смерть [7, 8]. В целом, ЛЭ — одна из главных причин смертности, заболеваемости и госпитализаций в Европе. Как показано на основе эпидемиологической модели, более 317 000 смертей было связано с ВТЭ в шести странах Европейского Союза (с общим населением 454,4 млн.) в 2004 г [2]. Среди этих случаев 34% были внезапной смертью, а в 59% случаев смерть наступила от ЛЭ, так и не диагностированной при жизни; только 7% умерших в ранние сроки были диагностированы прижизненно. Поскольку лица старше 40 лет имеют более высокий риск, чем молодые, и каждое десятилетие жизни риск удваивается, предполагается рост случаев ЛЭ в будущем, включая и смерть от неё [9].

У детей исследования показывают ежегодную встречаемость ВТЭ между 53 и 57 на 100 000 госпитализированных пациентов [10, 11] и между 1,4 и 4,9 на 100 000 в популяции [12, 13].

2.2. Предрасполагающие факторы

Список предрасполагающих факторов показан в Веб-приложении в таблице 1. Существует широкий спектр предрасполагающих внешних и генетических факторов. ВТЭ считается следствием взаимодействия

пациент-обусловленных (обычно постоянных) факторов риска и внешних ситуационных (обычно временных). ВТЭ, как считается, провоцируется наличием временного или обратимого фактора риска (например, хирургии, травмы, иммобилизации, беременности, применения оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии) в течение последних 6 недель — 3 месяцев перед установлением диагноза [14], и “не провоцируется” при их отсутствии. ЛЭ может также возникнуть при отсутствии любого известного фактора риска. Наличие постоянных (в противоположность временным) факторов риска может повлиять на решение по срокам начала антикоагулянтной терапии после первого события ЛЭ.

Серьёзная травма, хирургия, переломы нижних конечностей и протезирование, поражение спинного мозга — важные провоцирующие факторы ВТЭ [9, 15]. Рак — хорошо известный предрасполагающий фактор риска ВТЭ. Вероятность ВТЭ разная для различных форм рака [16, 17]. Наиболее высокая она для гематологической онкологии, рака лёгких, желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, а также головного мозга [18, 19]. Кроме того, рак является сильным предиктором смерти от любых причин после эпизода ВТЭ [20].

У женщин детородного возраста наиболее часто к ВТЭ приводит приём пероральных антикоагулянтов [21, 22]. Когда развивается во время беременности, ВТЭ — одна из главных причин материнской смертности [23]. Риск наиболее высок в третьем триместре беременности и спустя 6 недель после родов, будучи в 60 раз выше через 3 месяца после родов, если сравнивать с небеременными женщинами [23]. Экстракорпоральное оплодотворение ещё более повышает риск ВТЭ связанной с беременностью. В кросс-секционном исследовании шведского регистра общий риск ЛЭ (в сравнении с женщинами, чей первый ребёнок не был зачат в пробирке) был особенно повышен в течение первого триместра беременности (ОР 6,97; 95% ДИ 2,21–21,96). Абсолютное количество женщин с ЛЭ было низким в обеих группах (3,0 vs. 0,4 случаев на 10000 беременностей в первом триместре, и 8,1 vs. 6,0 на 10000 в целом) [24]. У женщин в постменопаузе, получающих гормон-заместительную терапию, риск ВТЭ широко варьирует, в зависимости от назначенного медицинского препарата [25].

Инфекция считается частой причиной госпитализации по поводу ВТЭ [15, 26, 27]. Гемотрансфузии и препараты стимуляции эритропоэза также ассоциированы с повышенным риском ВТЭ [15, 28].

У детей ЛЭ обычно ассоциирована с ТГВ и редко бывает неспровоцированной. Серьёзные хронические состояния и центральные венозные катетеры — основные триггеры развития ЛЭ [29].

ВТЭ может рассматриваться как часть сердечно-сосудистого “континуума” и привычных факторов

риска: курение, ожирение, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет [30–33], — которые связаны и с другими заболеваниями, например, с атеросклерозом [34–37]. Однако, хотя бы отчасти, эта связь может быть не прямой, опосредованной эффектами поражения коронарных артерий, и, в случае курения — раком [38, 39]. Инфаркт миокарда и сердечная недостаточность повышают риск ЛЭ [40, 41]. И наоборот, пациенты с ВТЭ имеют повышенный риск последующего развития инфаркта миокарда и инсульта [42].

2.3. Естественное течение патологии

Первые исследования течения ВТЭ проводились в области ортопедии в 1960-е годы [43]. С тех пор накопленные данные показывают, что чаще ВТЭ возникает в неортопедической хирургии. Риск ВТЭ наиболее высок в течение первых двух недель после операции, однако остаётся повышенным в течение двух-трёх месяцев. Профилактика тромбозов существенно снижает риск периоперационной ВТЭ. Частота возникновения ВТЭ снижается при увеличении длительности тромбопрофилактики после больших ортопедических вмешательств и (в меньшей степени) хирургии по поводу рака: эта связь не была показана для общей хирургии [44, 45]. Большинство пациентов с симптоматическими ТГВ имеет проксимальные тромбы, осложняющиеся ЛЭ в 40–50% случаев, часто не проявляясь до этого клинически [44, 45].

Регистры и списки выписных из стационаров пациентов с ЛЭ и ВТЭ без предварительного отбора показали 30-дневную смертность (от всех причин) на уровне 9–11%, а трёхмесячную смертность 8,6–17% [46–48]. После острого эпизода ЛЭ тромбоз эмболии, как показывают перфузионные исследования, часто полностью не разрешается. В одном исследовании перфузионная сцинтиграфия лёгких показала нарушения у 35% пациентов через год после острой ЛЭ, хотя степень обструкции лёгочных сосудов была <15% в 90% случаев [49]. Два относительно недавних когортных исследования, включившие 173 и 254 больных, показали частоту развития до 30% [50, 51]. Возникновение подтверждённой ХТЭЛГ после беспричинной ЛЭ оценивается в настоящее время на уровне 1,5% (с широким диапазоном по данным небольших исследований), с большинством случаев развития в течение 24 месяцев после самого события [52, 53].

Риск повторной ВТЭ был изучен в деталях [54–56]. Основываясь на исторических данных, кумулятивная доля пациентов с ранним повторным ВТЭ (на антикоагулянтной терапии) достигает 2,0% к 2 неделям, 6,4% к 3 месяцам и 8% к 6 месяцам; более свежие исследования антикоагулянтов (они обсуждаются в разделе лечения острого периода) показывают, что в недавнее время частота повторов существенно

упала. Наиболее высок уровень повторных событий в первые две недели; позднее он снижается. В течение раннего периода активный рак или невозможность быстро достичь терапевтического уровня антикоагулянтной активности, похоже, является независимым фактором более высокой вероятности повторной эмболии [56, 57].

Кумулятивная пропорция пациентов с *поздним* повтором ВТЭ (спустя 6 месяцев и обычно после прекращения терапии антикоагулянтами) имеет величину до 13% в 1 год, 23% к 5 годам и 30% к 10 годам [56]. В целом, частота повторных событий не кажется зависимой от клинического типа исходного события (ТГВ или ЛЭ), однако повторная ВТЭ обычно такая же, как и первое событие (то есть, если ВТЭ повторяется после ЛЭ, это будет ЛЭ опять). Повторение происходит более часто после множественных ВТЭ в противовес единичному событию, и после неспровоцированной ВТЭ в противовес наличию временных факторов риска, например, хирургии [58]. Также более часто это случается у женщин, продолжающих приём гормонов после ВТЭ, и у пациентов, у которых была ЛЭ или тромбоз проксимальных вен в сравнении с дистальными венами. С другой стороны, факторы, для которых независимая ассоциация с поздним рецидивом не была установлена достоверно, включают возраст и мужской пол [59, 60], семейный анамнез ВТЭ и повышенный индекс массы тела [54, 56]. Увеличение D-димера, после отмены терапии или во время приёма антикоагулянтных препаратов, указывает на увеличение риска рецидива [61-63], но с другой стороны, единичные тромботические дефекты имеют низкую прогностическую значимость, и попытки поставить антитромботическую терапию в зависимость от тестов на тромбофилию не показали снижения рецидивов ВТЭ [64, 65].

2.4. Патофизиология

Острая ЛЭ ухудшает кровообращение и газообмен. Недостаточность правого желудочка (ПЖ) ввиду перегрузки давлением предполагается главной причиной смерти при тяжёлой ЛЭ.

Давление в лёгочной артерии повышается, только если более 30-50% общего её сечения закрыто тромбом [66]. Вызванная ЛЭ вазоконстрикция, опосредованная выделением тромбоксана A_2 и серотонина, участвует в запуске растущего сопротивления сосудов после ЛЭ [67] и может быть снижена при помощи вазодилататоров [68, 69]. Анатомическая обструкция и вазоконстрикция ведут к повышению сопротивления лёгочных сосудов (ЛСС) и пропорциональному снижению артериального протекания [70].

Внезапное увеличение ЛСС ведёт к дилатации ПЖ, что влияет на сократимость его миокарда по механизму Франка-Старлинга. Рост давления и объёма в ПЖ приводят к усилению напряжения его

стенки и растяжению миоцитов. Время сокращения ПЖ увеличивается, тогда как нейрогуморальная активация ведёт к инотропной и хронотропной стимуляции. Вместе с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы повышают давление в лёгочной артерии, улучшая проток сквозь перекрытый лёгочный бассейн, и потому временно стабилизируют системное артериальное давление (АД) [71]. Способность к немедленной адаптации ограничена, так как неподготовленный и имеющий тонкую стенку ПЖ не может создавать среднее давление в лёгочной артерии выше 40 мм рт.ст.

Удлинение времени сокращения ПЖ до периода ранней диастолы левого желудочка (ЛЖ) ведёт к взрыванию межжелудочковой перегородки [72]. Десинхронизация желудочков может усиливаться развитием блокады правой ножки пучка Гиса. Как результат, наполнение ЛЖ в раннюю диастолу нарушено, что приводит к снижению сердечного выброса, внося вклад в системную гипотензию и гемодинамическую нестабильность [73].

Как описано выше, избыточная гормональная активация при ЛЭ может стать результатом как избыточного напряжения ПЖ, так и шока. Обнаружение в тканях миокарда ПЖ массивных инфильтратов у пациентов, умерших в течение 48 часов после массивной ЛЭ, может быть объяснено высоким количеством выделяемого адреналина и «миокардитом», вызванным ЛЭ [74]. Такой воспалительный ответ может объяснять вторичную гемодинамическую дестабилизацию, которая иногда обнаруживается спустя 24-78 ч после острой ЛЭ, хотя альтернативным объяснением может быть ранний рецидив ЛЭ в некоторых случаях [75].

Наконец, взаимосвязь между повышением циркулирующих уровней биомаркеров повреждения миокарда и нежелательных ранних исходов указывает на то, что ишемия ПЖ имеет патофизиологически большое значение в острую фазу ЛЭ [76-78]. Хотя инфаркт ПЖ не часто встречается при ЛЭ, похоже, что дисбаланс между доставкой кислорода и потребностью может вести к повреждению кардиомиоцитов и ещё большей редукции сократимости.

Негативные эффекты ЛЭ на миокард ПЖ и кровообращение обобщены на рисунке 1.

Дыхательный дефицит при ЛЭ — наиболее частое последствие гемодинамических нарушений [79]. Низкий сердечный выброс ведёт к десатурации смешанной венозной крови. В дополнение, зоны сниженного кровотока в закрытых сосудах, вместе с зонами перегрузки потоком в капиллярах не попавшего в зону обструкции русла, ведут к несоответствиям вентиляции-перфузии, что выражается в гипоксемии. У примерно двух третей пациентов по данным эхокардиографии также обнаруживается шунтирование крови справа налево через незакры-



Рис. 1. Ключевые факторы развития гемодинамического коллапса при острой лёгочной эмболии.

Сокращения: АД — артериальное давление, СВ — сердечный выброс, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, ТК — трикуспидальный клапан.

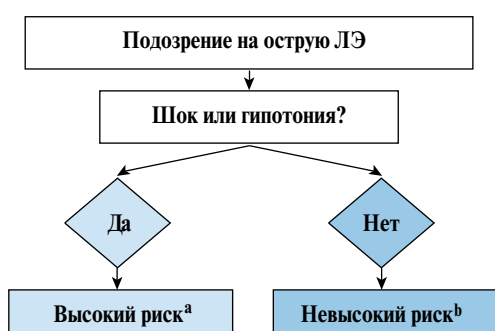


Рис. 2. Начальная стратификация риска при острой ЛЭ.

Примечание: ^а — определяется как систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст. или падение систолического на 40 и более мм рт.ст. на 15 минут и более, если не вызвано эпизодом нарушения ритма, гиповолемией или сепсисом, ^б — основано на предполагаемой связанной с ЛЭ 30-дневной внутрибольничной смертностью.

Сокращение: ЛЭ — лёгочная эмболия.

Таблица 3

Клинические характеристики пациентов с подозрением на ЛЭ в отделении неотложной помощи (адаптировано из Pollack et al. (2011)) [82]

Признак	ЛЭ подтверждена (n=1880)	ЛЭ не подтверждена (n=528)
Одышка	50%	51%
Боль в груди подобная плевриту	39%	28%
Кашель	23%	23%
Загрудинная боль	15%	17%
Жар	10%	10%
Кровохарканье	8%	4%
Обморок	6%	6%
Односторонняя боль в ноге	6%	5%
Признаки тромбоза глубоких вен (односторонний отёк конечности)	24%	18%

тое овальное окно: это вызвано инверсией градиента давления в предсердиях и может вести к тяжёлой гипоксемии и высокой опасности парадоксальной эмболии и инсульта [80]. Наконец, если даже они

не влияют на гемодинамику, мелкие дистальные эмболы могут создавать зоны альвеолярных кровотечений, проявляющихся кровохарканьем, плевритом, плевральным выпотом, обычно умеренным. Такая клиническая картина обычно известна под названием “инфаркт лёгкого”. Его влияние на газообмен обычно небольшое, исключая пациентов с уже существовавшими сердечно-лёгочными заболеваниями.

2.5. Клиническая классификация тяжести

Клиническая классификация тяжести эпизода ЛЭ основана на примерной оценке риска связанной с ЛЭ смерти согласно 30-дневному внутригоспитальному прогнозу (рис. 2). Эта стратификация, имеющая большое значение для диагностических и терапевтических стратегий, предлагаемых данными Рекомендациями, основана на клинической картине в момент медицинского осмотра, подразумевая *высокий риск* при наличии шока или артериальной гипотонии на фоне подтверждённой или подозреваемой ЛЭ, и *невысокий риск* при их отсутствии.

3. Диагностика

В тексте данных Рекомендаций “подтверждённая ЛЭ”, в смысле клинического ведения пациентов, определяется как ЛЭ достаточно вероятная для применения специфических способов лечения, а “исключённая ЛЭ” — как вероятность достаточно низкая, чтобы воздержаться от специфического лечения без недопустимого увеличения риска.

3.1. Клиническая картина

ЛЭ может оказаться недиагностированной сразу, так как её симптомы неспецифичны (табл. 3). Когда клиническая картина у конкретного пациента наводит на подозрение о ЛЭ, требуются немедленные объективные данные. У большинства пациентов подозрение на ЛЭ возникает в связи с одышкой, болью в груди, пресинкопальным или синкопальным состоянием и/или кровохарканьем [81-83].

Артериальная гипотония и шок редки, но важны, так как указывают на центральную ЛЭ и на серьёзно сниженный гемодинамический резерв. Синкопы возникают нечасто, но могут не быть обусловлены гемодинамической нестабильностью [84]. Наконец, ЛЭ может быть полностью бессимптомной и может обнаруживаться при обследовании в связи с другой патологией, либо при вскрытии.

Боль в груди — частый симптом ЛЭ, который обычно связан с раздражением плевры ввиду дистальной эмболизации и инфарктом лёгкого [85]. При центральной ЛЭ боль в груди может иметь типичный ангинозный вид, вызываясь ишемией ПЖ и требуя дифференциального диагноза с острым коронарным синдромом (ОКС) или диссекцией аорты. Одышка

Таблица 4

Правила клинической оценки вероятности ЛЭ

Признаки	Очки	
Правило Wells	Оригинальное [95]	Упрощённое [107]
Анамнез ЛЭ или ТГВ	1,5	1
ЧСС ≥ 100 в минуту	1,5	1
Хирургия или иммобилизация в последние 4 недели	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Активный рак	1	1
Клинические признаки ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ЛЭ	3	1
Клиническая вероятность		
<i>Трёхуровневая шкала</i>		
Низкий риск	0-1	не применимо
Промежуточный риск	2-6	не применимо
Высокий риск	≥ 7	не применимо
<i>Двухуровневая шкала</i>		
ЛЭ маловероятна	0-4	0-1
ЛЭ вероятна	≥ 5	≥ 2
Пересмотренная шкала Geneva		
Анамнез ЛЭ или ТГВ	3	1
Частота сокращений сердца		
75-94 в минуту	3	1
≥ 95 в минуту	5	2
Хирургия или перелом за последний месяц	2	1
Кровохарканье	2	1
Активный рак	2	1
Односторонняя боль в конечности	3	1
Боль в нижней конечности при пальпации и односторонний отёк	4	1
Возраст >65 лет	1	1
Клиническая вероятность		
<i>Трёхуровневая шкала</i>		
Низкий риск	0-3	0-1
Промежуточный риск	4-10	2-4
Высокий риск	≥ 11	≥ 5
<i>Двухуровневая шкала</i>		
ЛЭ маловероятна	0-5	0-2
ЛЭ вероятна	≥ 6	≥ 3

Сокращения: ТГВ — тромбоз глубоких вен, ЛЭ — лёгочная эмболия.

может быть острой и тяжёлой при центральной ЛЭ; при небольшой периферической ЛЭ она обычно не выражена и имеет преходящий характер. У пациентов с уже имевшейся сердечной недостаточностью или заболеванием лёгких, ухудшение одышки может стать единственным указанием на ЛЭ.

Знание о факторах, предрасполагающих к ВТЭ, важно для установления вероятности ЛЭ, которая повышается вместе с числом таких факторов. Однако, как минимум у 30% пациентов с ЛЭ никаких провоцирующих факторов выявить не удаётся [86]. При анализе газов крови гипоксемия рассматривается как типичная находка при острой ЛЭ, но до 40% пациентов имеют нормальный уровень кислорода крови и у 20% — нормальный артерио-венозный градиент

по кислороду [87, 88]. Может выявляться гипокания. Рентгенография грудной клетки имеет обычно изменения и, хотя её данные неспецифичны для ЛЭ, она важна для исключения других причин одышки или боли в груди [89]. Электрокардиографические изменения, характерные для перегрузки ПЖ (например, инверсия Т в V1-V4, паттерн QR в V1, S1Q3T3 и неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса), могут быть полезны. Эти изменения ЭКГ обычно появляются в самых тяжёлых случаях ЛЭ [90]; в менее тяжёлых случаях единственным нарушением может быть синусовая тахикардия, имеющая место у 40% пациентов. Наконец, с острой ЛЭ связаны предсердные аритмии, чаще всего, фибрилляция предсердий.

Таблица 5

**Диагностические преимущества различных панелей D-димера
для исключения острой ЛЭ в соответствии с исследованиями исходов**

Исследование	Панель измерения D-димера	Число пациентов, n	Доля ЛЭ, %	ЛЭ, исключённая D-димером и клиническая вероятность ^a , n (%)	Трёхмесячный риск тромбоза, % (95% ДИ)
Carrier, 2009 (мета-анализ) [117]	Vidas Exclusion	5622	22	2246 (40)	0,1 (0,0–0,4)
Kearon, 2006; Wells, 2001 [97, 100]	SimpliRed	2056	12	797 (39)	0,0 (0,0–0,5)
Leclercq, 2003; ten Wolde, 2004; van Belle, 2006 [99, 129, 130]	Tinaquant	3508	21	1123 (32)	0,4 (0,0–1,0)

Примечание: ^a — низкая или промежуточная клиническая вероятность, либо ЛЭ маловероятна, в зависимости от исследования.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛЭ — лёгочная эмболия.

3.2. Оценка клинической вероятности

Несмотря на ограниченную специфичность и чувствительность симптоматики, признаков и обычных исследований, комбинирование диагностических находок с их клиническим осмыслением или с использованием прогностических схем, позволяет классифицировать данные пациентов с подозрением на ЛЭ на различные категории клинической или претестовой вероятности, что ведёт к увеличению реальной части правильно установленного диагноза ЛЭ. В качестве пост-теста (например, после компьютерной томографии (КТ)) вероятность ЛЭ основывается не только на характеристиках диагностических тестов самих по себе, но также на претестовой вероятности, что стало ключевым этапом во всех диагностических алгоритмах по ЛЭ.

Важность клинических выводов подтверждается в больших исследованиях [91–93], включая PIONEER [94]. Следует отметить, что в клиническое решение обычно входят стандартные тесты вроде рентгенографии грудной клетки и электрокардиографии в качестве дифференциальной диагностики. Однако, клиническим выводам не хватает стандартизации, поэтому разработан ряд эксплицитных правил прогнозирования. Из них наиболее часто используемым правилом является разработанный Wells et al. алгоритм (табл. 4) [95]. Этот алгоритм был многократно испытан как в виде трёх- (ЛЭ низкого, умеренного, высокого риска), так и двухкатегориальной схемы (ЛЭ вероятна или не вероятна) [96–100]. Он прост и основан на информации, которую легко получить; с другой стороны, удельный вес субъективных признаков (“альтернативный диагноз более вероятен, чем ЛЭ”) может снизить воспроизводимость правил Wells у разных специалистов [101–103]. Пересмотренный алгоритм Geneva также прост и стандартизован (табл. 4) [93]. Оба были достаточно хорошо валидированы [104–106].

В недавнее время и Wells, и пересмотренный Geneva были упрощены как попытка увеличить их применимость в клинической практике (табл. 4) [107,

108]; упрощённые версии также были валидированы [105, 109]. Какой бы ни применялся, доля пациентов с подтверждённой ЛЭ может ожидать на уровне 10% в группе низкой вероятности, 30% — умеренной, и 65% — высокой, при использовании трёхуровневой классификации [104]. При двух уровнях деления, разделение долей пациентов с вероятной или маловероятной ЛЭ находится на уровне 12% [104].

3.3. Измерение D-димера

Уровни D-димера повышаются в плазме при наличии острого тромбообразования ввиду одновременной работы свёртывания и фибринолиза. Отрицательная прогностическая ценность D-димера высока, и нормальный его уровень делает риск ЛЭ и ТГВ маловероятным. С другой стороны, фибрин образуется при ряде других состояний, включая рак, воспаление, кровотечение, травму, хирургию и некроз. Соответственно, положительная прогностическая роль повышенного D-димера низка, и его измерение бесполезно для подтверждения ЛЭ.

Доступен ряд методов определения D-димера [110, 111]. Качественный метод ELISA и его производные имеют диагностическую чувствительность 95% и выше и могут быть использованы для исключения ЛЭ у пациентов с низкой или умеренной претестовой вероятностью. В отделении неотложной помощи отрицательный тест ELISA на D-димер, в сочетании с клинической вероятностью, может исключить необходимость дальнейшего обследования у примерно 30% пациентов с подозрением на ЛЭ [100, 112, 113]. Исследования исходов показали, что трёхмесячный тромбоэмболический риск был <1% у пациентов, оставленных без лечения по данным отрицательного результата теста (табл. 5) [99, 112–116]. Эти данные были подтверждены мета-анализом [117].

Количественные латексные панели и агглютинационная панель на цельной крови имеют диагностическую чувствительность <95% и потому обычно называются умеренно чувствительными. В исследованиях исходов эти панели подтвердили безопас-

ность в исключении ЛЭ у пациентов с низкой её вероятностью [99, 100, 105]. Их безопасность при исключении ЛЭ не была установлена в категории промежуточной клинической вероятности. Экспресс-тесты имеют умеренную чувствительность, а данные исследований исходов ЛЭ недостаточны, исключая только недавнее исследование с панелью Simplify D-dimer [118], в котором трёхмесячный риск тромбоза был равен 1,5% у пациентов с маловероятной ЛЭ по данным отрицательного D-димера.

Специфичность D-димера при подозрении на ЛЭ снижается постепенно с возрастом до примерно 10% у лиц старше 80 лет [119]. Недавние данные предполагают использование адаптированных по возрасту порогов для улучшения качества тестов D-димера у больных старшего возраста [120, 121]. В недавнем мета-анализе адаптированные к возрасту пороги (возраст $\times$ 10 мкг/л старше 50 лет) позволили увеличить специфичность с 34% до 46%, сохраняя чувствительность на уровне выше 97% [122]. Многоцентровое проспективное исследование оценило эти возрастные пороги на когорте 3346 пациентов. Лица с нормальным по возрасту уровнем D-димера не подвергались компьютерной томографической пульмонангиографии и были оставлены без лечения, формально наблюдаясь в течение трёхмесячного периода. Среди 766 лиц старше 75 лет у 673 клиническая вероятность не выросла. На основе D-димера, используя возрастные пороги (вместо “стандартного” 500 мкг/л) число пациентов, у которых ЛЭ может быть исключена, увеличилось с 43 (6,4%; 95% ДИ 4,8-8,5%) до 200 (29,7%; 95% ДИ 26,4-33,3%), без увеличения ложноотрицательных данных [123]. D-димер также может быть повышен при злокачественном новообразовании [124, 125], у госпитализированных пациентов [105, 126] и при беременности [127, 128]. Таким образом, число пациентов, у которых измерение D-димера может использоваться для исключения ЛЭ (число необходимое для тестирования) находится между 3 в отделении неотложной помощи и более чем 10 при специальных условиях, как указано выше. В этих ситуациях отрицательная прогностическая ценность (негативного) D-димера остаётся высокой.

3.4. Компьютерная томографическая пульмонангиография

С внедрением мультidetекторной компьютерной томографической (МДКТ) ангиографии с высокой пространственной и временной разрешающей способностью и качеством изображения артерий, КТ ангиография стала методом выбора для визуализации лёгочных сосудов при подозрении на ЛЭ. Она позволяет увидеть лёгочные артерии до как минимум сегментарного уровня [131-133]. В исследовании PLOPED II показана чувствительность 83% и специфичность 96% для (в основном, четырёхдетекторной) МДКТ [134].

PIOPED II также показало влияние клинической вероятности на прогностическую важность МДКТ. У пациентов с низкой и умеренной клинической вероятностью ЛЭ по Wells, отрицательные данные КТ имели высокое негативное прогностическое значение для ЛЭ (96% и 89%, соотв.), тогда как только у 60% — при высокой дотестовой вероятности. Напротив, положительное прогностическое значение положительной КТ было высоким (92-96%) у пациентов с промежуточной и высокой клинической вероятностью, но значительно ниже (58%) у пациентов с низкой претестовой вероятностью ЛЭ. Потому клиницисты должны относиться с особым вниманием к ситуациям, когда клиническая картина и данные КТ не совпадают.

Четыре исследования дали возможность положительно оценивать КТ как единственный метод визуализации для исключения ЛЭ. В проспективном исследовании 756 пациентов с клиническим подозрением на ЛЭ подверглись тесту D-димера по ELISA, а также МДКТ и ультразвуковому исследованию вен (КВУЗИ) нижних конечностей [113]. Доля пациентов, у которых — несмотря на отрицательные данные МДКТ — проксимальный ТГВ был найден на ультразвуке, была равна 0,9% (95% ДИ 0,3-2,7) [113]. В другом исследовании [99] все пациенты с вероятной ЛЭ по “двойному” Wells или те, у которых был положительный D-димер, подверглись МДКТ. Трёхмесячный риск тромбоза у тех, кому не было назначено лечение из-за отрицательных данных КТ, был низким — 1,1% (95% ДИ 0,6-1,9) [99]. Два рандомизированных контролируемых протокола достигли сходных выводов. В канадском исследовании сравнения V/Q-сканирования и КТ (в основном, МДКТ) только 7 из 531 пациента (1,3%) с отрицательной КТ имели ТГВ, и у одного случилось тромбоэмболическое событие во время наблюдения [135]. В итоге, трёхмесячный риск тромбоза мог бы быть на уровне 1,5% (95% ДИ 0,8-2,9), если бы применялась КТ [135]. Европейское исследование сравнения двух диагностических стратегий на основе D-димера и МДКТ, одна с и другая без компрессионного КВУЗИ нижних конечностей [116]. В группе D-димер-КТ трёхмесячный риск тромбоза был 0,3% (0,5% ДИ 0,1-1,2) у 627 пациентов без лечения на основании отрицательного D-димера или МДКТ.

Взятые вместе, эти данные предполагают отрицательную МДКТ как адекватный критерий исключения ЛЭ у пациентов с невысокой клинической вероятностью ЛЭ. Нужно ли пациентов с отрицательной КТ и высокой клинической вероятностью подвергать дальнейшему обследованию, пока неясно. МДКТ, показывающая эмболию на сегментарном или более проксимальном уровне, является достаточным подтверждением ЛЭ у пациентов с не низкой клинической вероятностью; но положительная роль МДКТ ниже у пациентов с низкой клинической вероятностью.

стью ЛЭ, и дальнейшие исследования должны быть оценены, особенно если сгустки ограничиваются сегментарными и субсегментарными артериями.

Клиническая важность изолированной субсегментарной ЛЭ на КГ ангиографии имеет ряд вопросов. Эта находка была у 4,7% (2,5-7,6%) пациентов с ЛЭ по одноконтрастной КТ и у 9,4% (5,5%-14,2%) на МДКТ [136]. Положительная прогностическая роль низка и степень согласия между интерпретаторами плоха на дистальном уровне [137]. Может играть роль КВУЗИ, чтобы убедиться, что у пациента нет ТГВ, который требует лечения. У пациентов с изолированной субсегментарной ЛЭ и без проксимального ТГВ решение о том, лечить ли, должно приниматься на индивидуальной основе, принимая во внимание клиническую вероятность и риск кровотечения.

КТ венография была показана как способ диагностики ТГВ с подозрением на ЛЭ, так как может быть объединена с КТ грудной клетки в одну процедуру, используя только одно введение контрастного вещества. В RIOPEP II комбинация КТ венографии с КТ ангиографией повышало чувствительность для ЛЭ с 83% до 90% и имело сходную специфичность (около 95%) [134, 138]; однако, сопровождавшее эти данные увеличение отрицательного прогностического значения не было клинически значимым. КТ венография добавляет лишнюю дозу облучения, что может быть важно, особенно, для молодых женщин [139]. Так как КТ венография и КВУЗИ показали сходные результаты у пациентов с симптомами ТГВ в RIOPEP II [138], ультразвук должен использоваться вместо КТ венографии, если показано (Раздел 3.10).

Довольно частая проблема — неожиданная находка ЛЭ на КТ, без клинических признаков. Это бывает в 1-2% случаев всех КТ грудной клетки, чаще всего у пациентов с раком, также при пароксизмальной мерцательной аритмии или сердечной недостаточности с анамнезом мерцательной аритмии [140-143]. Нет точных данных для конкретного решения о том, как применять антикоагулянты при неожиданно выявленной ЛЭ, однако большинство экспертов соглашаются, что пациенты со злокачественным образованием или с тромбами на долевом и более проксимальном уровне должны получать эту группу препаратов [144].

3.5. Сцинтиграфия лёгких

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q-сканирование) — известный метод диагностики при подозрении на ЛЭ. Она безопасна; описано немного аллергических реакций. Лучший вариант — основанный на инъекции технеций-(Тс)-99m-маркированных макроагрегированных альбуминовых частиц, которые блокируют малую фракцию лёгочных капилляров, а потому дают возможность оценить перфузию лёгких. Сканы перфузии, объединены

с вентиляцией, для них применяются маркеры ксенон-133 (газ), Тс-99m-аэрозоль или микрочастицы карбона (Технегаз). Цель вентиляционного сканирования состоит в повышении специфичности: при острой ЛЭ вентиляция должна быть нормальной в областях с нарушением перфузии (несоответствие) [145, 146]. В соответствии с Международной комиссией по радиологической защите (ICRP), экспозиция радиации при 100 МБк скане с Тс-99m альбумином равна 1,1 мЗв для взрослого средних размеров, а потому существенно ниже, чем при КТ ангиографии (2-6 мЗв) [147, 148].

Будучи вмешательством с низким количеством используемого контраста и радиации, V/Q-сканирование может быть предпочтительным для амбулаторных пациентов с низкой клинической вероятностью ЛЭ и нормальными данными рентгенографии грудной клетки, у молодых пациентов, особенно, женщин, при беременности, с анамнезом вызванной контрастным веществом анафилаксии или тяжёлой аллергией вообще, при тяжёлой почечной недостаточности и у пациентов с миеломной болезнью и парапротеинемией [149].

Результаты сканирования лёгких обычно классифицируются согласно критериям, установленным по RIOPEP: норма или относительная норма, низкая, сомнительная (недиагностическая) и высокая вероятность ЛЭ [94]. Эти критерии были предметом дискуссии, после которой их модифицировали [150, 151]. Для улучшения коммуникации между клиницистами предпочтительна трёхуровневая классификация: норма (исключение ЛЭ), высокая вероятность (предполагается установленная ЛЭ у большинства больных) и недиагностический скан [135, 152, 153]. Проспективные исследования исходов предполагали, что отказываться от антикоагулянтов у пациентов с нормальными перфузионными сканами безопасно. Это было недавно подтверждено рандомизированным исследованием сравнения V/Q-сканирования с КТ [135]. Анализ в рамках RIOPEP II подтвердил эффективность высокой вероятности по V/Q-сканированию для диагностики ЛЭ и норму по сканированию для её исключения [154]. Выполнение только перфузионного сканирования приемлемо для пациентов с нормальной рентгенограммой грудной клетки: любой дефект перфузии в этой ситуации может рассматриваться как несоответствие [155]. Высокая частота недиагностических сканов с непонятной вероятностью была предметом критики, так как они требуют дальнейшего обследования. Были предложены разнообразные стратегии для преодоления этой проблемы, например, с включением показателей клинической вероятности [91, 156, 157].

Недавние исследования предполагают, что получение данных в томографическом режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии

(ОЭКТ) с или без низкодозовой КТ могут снизить частоту недиагностических сканов [152, 158-161]. ОЭКТ может даже дать возможность использования автоматических алгоритмов обнаружения ЛЭ [162]. Нужны широкомасштабные исследования.

3.6. Пульмонангиография

Лёгочная ангиография десятилетиями являлась “золотым стандартом” диагностики или исключения ЛЭ, но редко выполняется теперь, так как менее инвазивная КТ ангиография предлагает сходную диагностическую точность [163]. Пульмонангиография более часто используется для направления инвазивного чрескожного лечения ЛЭ. Цифровая субтракционная ангиография (ЦСА) требует меньше контрастного вещества, чем классическая, и имеет отличное качество изображения периферических сосудов лёгких у пациентов, которые в состоянии задержать дыхание; оно менее полезно для визуализации главных артерий лёгких ввиду движения сердца.

Диагноз острой ЛЭ основан на прямом доказательстве наличия тромба в двух проекциях, в виде дефекта наполнения или ампутации сосуда [94]. Тромбы размером 1-2 мм с субсегментарных артериях могут быть визуализированы ЦСА, но существует неоднородность интерпретации данных разными операторами [164, 165]. Непрямые признаки ЛЭ, как низкий поток контраста, локальная гипоперфузия, задержка или снижение лёгочного венозного кровотока, не валидированы и потому недиагностичны. Шкала Miller может применяться в количественной оценке степени обструкции [166].

Лёгочная ангиография не лишена рисков. В исследовании 1111 пациентов смертность от связанных с процедурой причин была 0,5%, большие нефатальные осложнения развились у 1% и малые осложнения у 5% [167]. Большинство смертей было у пациентов с недостаточностью кровообращения и дыхательной недостаточностью. Риск кровотечения в связи с процедурой повышался в случае использования тромболитика [168].

Гемодинамика должна измеряться во время лёгочной ангиографии для оценки тяжести ЛЭ и потому, что могут быть дополнительные/альтернативные сердечно-лёгочные нарушения. У пациентов с нарушением гемодинамики количество контраста должно быть уменьшено насколько возможно; следует избегать неселективных введений [169].

3.7. Магнитная резонансная томография

Магнитная резонансная томография (МРТ) исследовалась в течение нескольких лет в крупных протоколах по ЛЭ, но данные опубликованы совсем недавно [170, 171]. Результаты показывают, что этот метод, хотя и многообещающий, не может использоваться в практике ввиду низкой чувствительности,

высокой доле сомнительных сканов МРТ и низкой доступности для большинства отделений экстренной помощи. Гипотеза — что отрицательная МРТ в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ на КВУЗИ может безопасно исключить клинически значимую ЛЭ, — проверяется сейчас в многоцентровом исследовании (ClinicalTrials.gov NCT 02059551).

3.8. Эхокардиография

Острая ЛЭ может вести к перегрузке ПЖ давлением и его дисфункции, что может быть обнаружено на эхокардиограмме. Учитывая особенную геометрию ПЖ, нет однозначного параметра для быстрого информативного суждения о размерах и функции ПЖ. Вот почему эхокардиографические критерии диагностики ЛЭ разнятся между исследованиями. Из-за отрицательной прогностической ценности в 40-50%, отрицательный результат не может исключить ЛЭ [157, 172, 173]. С другой стороны, признаки перегрузки ПЖ или его дисфункции могут обнаружиться при отсутствии ЛЭ и быть связаны с сопутствующей сердечно-лёгочной патологией [174].

Дилатация ПЖ обнаруживается как минимум у 25% пациентов с ЛЭ, а её определение, методом эхокардиографии или КТ, полезно для стратификации риска заболевания. Эхокардиографические находки, основанные на нарушенном паттерне выброса ПЖ (так называемый “признак 60-60”) или на снижении сократимости свободной стенки ПЖ в сравнении с верхушкой (симптом Макконела), показывают высокое положительное прогностическое значение для ЛЭ, даже при наличии сердечно-лёгочной патологии [175]. Дополнительные эхокардиографические признаки перегрузки давлением могут потребоваться для избегания ложного диагноза острой ЛЭ у пациентов с гипокинезией или акинезией свободной стенки ПЖ ввиду инфаркта, что может мимикрировать под симптом Макконела [176]. Измерение систолической экскурсии трикуспидального кольца может также быть полезно [177]. Новые эхокардиографические параметры функции ПЖ, полученные из доплеровского тканевого сканирования и измерения напряжения стенки, показали изменения данных при наличии ЛЭ. Однако они неспецифичны и могут быть нормальны у гемодинамически стабильных пациентов, несмотря на наличие ЛЭ [178-181].

Эхокардиография как часть комплекса обследования не рекомендуется при стабильной гемодинамике, нормотонии и подозреваемой (не высокого риска) ЛЭ [157]. Это отличается от подозрения на ЛЭ высокого риска, где данные о перегрузке ПЖ или его дисфункции могут помочь исключить ЛЭ как причину гемодинамической нестабильности. В последнем случае, эхокардиография может помочь в диагностике в случае шока, определить тампонаду пери-



Рис. 3. Предполагаемый диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ЛЭ высокого риска, т.е. с шоком или гипотонией.

Примечание: ^a — включает случаи, когда состояние пациента настолько тяжёлое, что позволяет проводить исследования только в пределах отделения, ^b — не считая диагноза дисфункции ПЖ, трансторакальная эхокардиография "у постели" может, в некоторых случаях, прямо подтвердить ЛЭ, визуализируя подвижные тромбы в камерах правых отделов сердца. Дополнительные способы визуализации "у постели" включают чреспищеводную эхокардиографию, которая может выявить эмболы в лёгочных артериях и их главных ветвях, и билатеральную компрессионную венозную ультрасонографию, которая может подтвердить тромбоз глубоких вен, а значит, помочь в принятии экстренных решений, ^c — тромболизис; альтернативно, хирургическая эмболектомия или интервенционное лечение (Раздел 5).

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЖ — правый желудочек.

карда, острую дисфункцию клапана, выраженную локальную или общую дисфункцию ЛЖ, диссекцию аорты, гиповолемию. Напротив, гемодинамическая нестабильность у пациента с подозрением на ЛЭ и неоднозначными данными в отношении перегрузки давлением ПЖ и его дисфункцией оправдывает экстренное реперфузионное лечение ЛЭ, если данные КТ немедленно недоступны [182].

Трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭ) (или КТ-ангиография) может выявить подвижные тромбы у менее чем 4% пациентов с ЛЭ [183–185], однако их реальная встречаемость достигает 18% в отделениях интенсивной терапии [185]. Подвижные тромбы в правых отделах сердца подтверждают диагноз ЛЭ, и их наличие связано с дисфункцией ПЖ и высокой ранней смертностью [184, 186, 187].

Следовательно, ЧПЭ может рассматриваться как метод выбора при поиске эмбола в главных лёгочных артериях в особых клинических ситуациях [188, 189], и может иметь диагностическое значение у гемодинамически нестабильных пациентов ввиду обычной ситуации билатеральной центральной эмболии в подобных ситуациях [190].

У некоторых пациентов с подозрением на острую ЛЭ эхокардиография может выявить утолщение стенки ПЖ и/или трикуспидальную недостаточность, дающие основания думать о перегрузке ПЖ давле-

нием. В этих случаях хроническая лёгочная гипертензия (ЛГ) (и в частности ХТЭЛГ) должны включаться в дифференциальный диагноз.

3.9. Компрессионная венозная ультрасонография

В большинстве случаев, ЛЭ имеет источник в венах нижних конечностей. В исследовании с использованием венографии ТГВ был выявлен у 70% пациентов с подтверждённой ЛЭ [191]. Сегодня КВУЗИ нижних конечностей, в основном, заменило венографию при подозрении на ТГВ. КВУЗИ имеет чувствительность >90% и специфичность примерно 95% при симптомных ТГВ [192, 193]. КВУЗИ показывает ТГВ у 30–50% пациентов с ЛЭ [116, 192, 193] и обнаружение проксимального ТГВ при подозрении на ЛЭ представляется достаточным для начала антикоагулянтной терапии без дополнительного тестирования [194].

При подозрении на ЛЭ КВУЗИ можно ограничить четырьмя точками (подколенная ямка и пах). Единственный валидный диагностический критерий для ТГВ — неполная сдавливаемость вены, говорящая о наличии тромба; измерения кровотока недостаточно. Диагностическая ценность КВУЗИ при подозрении на ЛЭ может быть увеличена благодаря полной ультрасонографии, включающей дистальные вены. Два недавних исследования оценивали долю пациен-

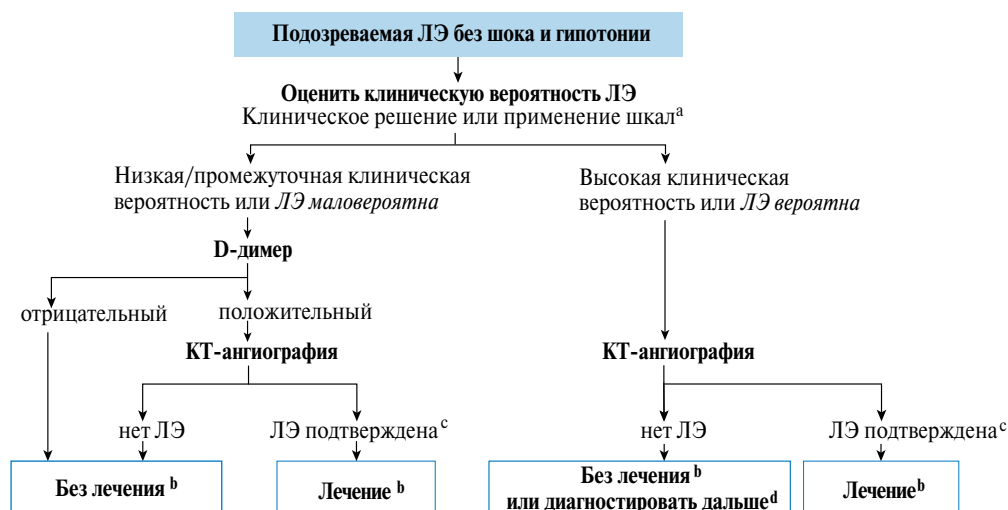


Рис. 4. Предполагаемый диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на лёгочную эмболию высокого риска.

Примечание: ^a — для клинической оценки можно использовать две различные классификации вероятности, т.е. трёхуровневую схему (клиническая вероятность определяется как низкая, промежуточная, высокая) или двухуровневую схему (ЛЭ маловероятна или ЛЭ вероятна). Когда используется умеренно чувствительная панель, измерение D-димера следует ограничить пациентами с низкой клинической вероятностью или второй классификацией, тогда как высокочувствительные панели могут быть использованы у пациентов с промежуточной клинической вероятностью ЛЭ. Следует отметить, что измерение D-димера имеет ограниченное применение при подозрении на ЛЭ у госпитализированных пациентов, ^b — "лечение" относится к антикоагулянтам для ЛЭ, ^c — КТ-ангиография рассматривается как диагностическая для ЛЭ, если показывает ЛЭ на сегментарном или более проксимальном уровне, ^d — в случае отрицательной КТ-ангиограммы у пациентов с высокой клинической вероятностью следует рассмотреть другие методы диагностики, прежде чем воздерживаться от лечения.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия.

тов с подозрением на ЛЭ и положительным тестом D-димера, у которых ТГВ мог быть зарегистрирован методом полного КВУЗИ [195, 196]. Диагностическая ценность полного КВУЗИ была примерно в два раза выше, чем проксимального КВУЗИ, но значительная часть пациентов (26–36%) с дистальным ТГВ не имела ЛЭ по данным МДКТ. Напротив, положительное проксимальное КВУЗИ оказалось высоко информативным при уточнении ЛЭ, как подтверждается данными большого проспективного исследования исходов, в котором 524 пациента подверглись МДКТ и КВУЗИ. Чувствительность УЗИ для наличия ЛЭ на МДКТ была 39% и специфичность — 99% [194]. Вероятность положительного проксимального КВУЗИ при подозрении на ЛЭ выше у пациентов с признаками и симптомами, связанными с венами ног, нежели у бессимптомных пациентов [192, 193].

3.10. Диагностические стратегии

Наличие подтверждённой ЛЭ у пациентов, проходящих диагностику в связи с подозрением на заболевание было довольно низким (10–35%) в больших исследованиях [99, 100, 113, 116, 197]. Следовательно, использование диагностических алгоритмов рекомендуется так же как и различных комбинаций клинического обследования, измерения D-димера плазмы, методов визуализации, которые были проверены и показали валидность. Эти стратегии проходили оценку у пациентов, поступавших в отделения неотложной терапии с подозрением на ЛЭ [99, 113,

114, 116, 197], в период госпитализации и позднее в первичной практике [118, 126]. Неуспешное следование основанным на доказательствах стратегиям диагностики, если это вело к отказу от антикоагулянтов, было ассоциировано с существенным повышением числа эпизодов ВТЭ и внезапной сердечной смерти в трёхмесячном периоде наблюдения [198]. Наиболее чёткие диагностические алгоритмы при подозрении на ЛЭ — с или без шока и гипотонии — представлены на рисунках 3 и 4, соотв.; однако следует понимать, что подходы к диагностике при подозрении на ЛЭ могут варьироваться в зависимости от доступности и опыта применения специальных методов в различных лечебных учреждениях. Соотв., таблица 6 даёт необходимую информацию по альтернативным имеющим доказательную базу алгоритмам.

Диагностическая стратегия при подозрении на ЛЭ при беременности обсуждается в Разделе 8.1.

3.10.1. Подозрение на лёгочную эмболию с наличием шока или гипотензии

Предполагаемая стратегия представлена на рисунке 3. Подозрение на ЛЭ высокого риска — это ситуация немедленной угрозы жизни, и пациенты с шоком или гипотензией сами по себе представляют особую ситуацию. Клиническая вероятность обычно высокая, а дифференциальный диагноз включает острую дисфункцию клапанов, тампонаду, ОКС, диссекцию аорты. Наиболее полезный диагностический тест в такой ситуации — трансторакальная эхокардиогра-

Таблица 6

**Валидированные диагностические критерии (основанные на неинвазивных тестах)
для диагностики ЛЭ у пациентов без шока и гипотензии в соответствии с клинической вероятностью**

Диагностический критерий	Клиническая вероятность ЛЭ				
	Низкая	Промежуточная	Высокая	ЛЭ маловероятна	ЛЭ вероятна
Исключение ЛЭ					
D-димер					
Отрицательный результат, высокочувствительная панель	+	+	-	+	-
Отрицательный результат, среднечувствительная панель	+	±	-	+	-
КТ-ангиография грудной клетки					
Норма по данным только мультidetекторной КТ	+	+	±	+	±
V/Q-сканирование					
Норма по данным перфузионного сканирования	+	+	+	+	+
Недиагностические данные ^a и отрицательные по проксимальному КВУЗИ	+	±	-	+	-
Подтверждение ЛЭ					
КТ-ангиограмма показывает как минимум сегментарную ЛЭ	+	+	+	+	+
Высокая вероятность по V/Q-сканированию	+	+	+	+	+
КВУЗИ показывает проксимальный тромбоз глубоких вен	+	+	+	+	+

Примечания: "+" — валидный диагностический критерий (не требуются дальнейшее тестирование), "-" — невалидный критерий (обязательно диагностировать дальше), "±" — противоречивые данные (следует рассмотреть другие методы), ^a — низкая или промежуточная вероятность по сканированию лёгких в соответствии с классификацией PIONEER.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен нижних конечностей.

фия, которая даёт сведения о ЛГ и дисфункции ПЖ, если причина гемодинамической нестабильности пациента — острая ЛЭ. У пациентов в очень тяжёлом состоянии эхокардиографических данных о дисфункции ПЖ достаточно, чтобы начать реперфузионную терапию без дополнительных обследований. Это решение может подкрепляться (редкой) визуализацией тромбов в правых камерах сердца [184, 199, 200]. Вспомогательные методы визуализации прямо у постели больного включают ЧПЭ, которая, если доступна, может позволить увидеть тромбы в лёгочной артерии и её главных ветвях [188, 190, 201], а КВУЗИ позволяет увидеть проксимальный ТГВ. Как только пациент стабилизируется поддерживающей терапией, следует сделать финальное подтверждение диагноза КТ ангиографией.

Для нестабильных пациентов, доставленных прямо в рентгенохирургическую операционную с подозрением на ОКС, лёгочная ангиография может стать методом выбора после исключения ОКС, поскольку ЛЭ — вероятное альтернативное объяснение симптомов, и поскольку чрескожное вмешательство может оказаться нужным в этот момент.

3.10.2. Подозрение на лёгочную эмболию без шока и гипотензии

Стратегия, основанная на компьютерной томографической ангиографии, рисунок 4.

КТ-ангиография стала основным методом визуализации при подозрении на ЛЭ, но, так как у большинства пациентов с подозрением на ЛЭ на самом деле её нет, КТ не должна быть методом первого выбора.

У пациентов, доставленных в отделение неотложной помощи, измерение D-димера в сочетании с оценкой клинической вероятности, является логичным первым шагом и даёт возможность исключить ЛЭ у примерно 30% пациентов, с трёхмесячным риском тромбоэмболии оставленных без лечения пациентов на уровне <1%. D-димер следует измерять у пациентов с высокой вероятностью ввиду отрицательной прогностической ценности в этой популяции [202]. Он также не слишком полезен у госпитализированных больных, так как "число необходимое для тестирования" до получения клинически релевантного результата достаточно велико.

В большинстве учреждений ангиография МДКТ — метод второй линии у пациентов с повышенным уровнем D-димера и тест первой линии у пациентов с высокой клинической вероятностью. КТ ангиография предполагается диагностически важной для ЛЭ, когда показывает тромб как минимум в сегментарной ветви лёгочной артерии. Ложнонегативные результаты МДКТ были показаны у пациентов с высокой клинической вероятностью ЛЭ [134], однако эта ситуация нередка, и трёхмесячный тромбоэмболический риск был низким во всех случаях [99]. Поэтому как необходимость дополнительных исследований, так и их структура у таких пациентов остаются непонятными.

Ценность компрессионной томографии нижней конечности

В некоторых случаях КВУЗИ может оказаться полезным при подозрении на ЛЭ. КВУЗИ показывает ТГВ в 30-50% случаях ЛЭ [116, 192, 193], и обнаруже-

ние проксимального ТГВ при подозрении на ЛЭ достаточно, чтобы назначить антикоагулянты без дополнительной диагностики [194]. Поэтому выполнение КВУЗИ до КТ может быть вариантом выбора при относительных противопоказаниях для КТ, например, почечной недостаточности, аллергии на контраст или беременности [195, 196].

Ценность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии

В учреждениях, где V/Q-сцинтиграфия всегда доступна, она остаётся важным методом при повышении D-димера и наличии противопоказаний к КТ. Этот метод может быть предпочтительным перед КТ при желании избежать лишнего облучения, обычно у молодых пациентов, женщин, у которых это может способствовать в далёком будущем раку молочной железы [139]. V/Q-сцинтиграфия диагностически ценна (с находками нормальной или высокой вероятности) у примерно 30-50% пациентов в отделениях неотложной терапии с подозрением на ЛЭ [83, 94, 135, 203]. Доля диагностических V/Q-сканов выше у пациентов с нормальной рентгенограммой грудной клетки, что подтверждает ценность V/Q-сцинтиграфии как метода визуализации первой линии для ЛЭ у молодых пациентов [204].

Число пациентов с сомнительными результатами тестов может быть снижено, если принимать во внимание клиническую вероятность [94]. Так, у пациентов с недиагностичной сцинтиграммой лёгких и низкой клинической вероятностью редко подтверждается ЛЭ [94, 157, 203]. Отрицательная прогностическая ценность такой комбинации повышается ещё больше при отсутствии ТГВ на КВУЗИ. При сцинтиграмме лёгкого с высокой вероятностью при низкой клинической вероятности ЛЭ подтверждение другими тестами следует рассматривать индивидуально.

3.11. Возможные неопределённости

Несмотря на существенный прогресс в диагностике ЛЭ, остаются зоны неопределённости. Диагностическое значение и клиническая ценность субсегментарных дефектов на МДКТ всё ещё обсуждаются [136, 137]. Недавний ретроспективный анализ двух когорт пациентов с подозрением на ЛЭ показал сходные исходы (в смысле трёхмесячного рецидива и смертности) между пациентами с субсегментарной и проксимальной ЛЭ; исходы были в основном обусловлены сопутствующей патологией [205]. Определение субсегментарной ЛЭ должно быть стандартизовано, и единственный субсегментарный дефект, вероятно, не имеет такого же значения, как множественные тромбы.

Также растёт доказательная база гипердиагностики ЛЭ [206]. Рандомизированное сравнение показало, что хотя КТ выявляет ЛЭ чаще, чем V/Q-скани-

рование, трёхмесячные исходы были одинаковыми, несмотря на метод диагностики [135]. Данные по США показывают 80%-ный рост заболеваемости ЛЭ после внедрения КТ, без существенного влияния на смертность [207, 208].

Некоторые эксперты считают, что пациенты без подозрения на ЛЭ по КТ тоже должны получать лечение [144], особенно, если у них есть рак или проксимальный тромб, но достаточных данных для подтверждения такой рекомендации пока нет. Ценность и показатель цена-эффективность КВУЗИ при подозрении на ЛЭ следует ещё прояснить.

Наконец, “тройное исключение” (ишемической болезни сердца, ЛЭ и аневризмы аорты) по данным КТ ангиографии у пациентов с нетравматической болью в грудной клетке кажется ценным при выявлении ИБС [209]. Но польза vs. риск (включая повышенное облучение и контрастные вещества) для такого диагностического подхода требует серьёзной оценки, учитывая низкую (<1%) распространённость ЛЭ и диссекции аорты в имеющихся опубликованных исследованиях.

Рекомендации по диагностике

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Подозрение на ЛЭ с шоком или гипотонией			
При подозрении на ЛЭ высокого риска, с шоком или гипотонией, рекомендуются в качестве методов диагностики экстренная КТ-ангиография или трансторакальная эхокардиография (в зависимости от доступности и конкретной клинической ситуации).	I	C	182
У пациентов с подозрением на ЛЭ высокого риска и признаками дисфункции ПЖ, которые слишком нестабильны для проведения подтверждающей КТ-ангиографии, следует выполнить поиск тромбов в венах и/или лёгочной артерии методом КВУЗИ и/или ЧПЭ для подтверждения диагноза ЛЭ.	IIb	C	188, 189
Лёгочная ангиография может рассматриваться как метод подтверждения у пациентов, направленных в ангиографическую операционную, после того как коронароангиография исключила ОКС, и ЛЭ выглядит альтернативным объяснением клинической картины.	IIb	C	
Подозрение на ЛЭ без шока или гипотонии			
Использование валидированных критериев для диагностики ЛЭ рекомендуется.	I	B	198
Клиническая оценка			
Рекомендуется, чтобы диагностическая стратегия основывалась на оценке клинической вероятности по клиническим данным или валидным прогностическим инструментам.	I	A	92–94, 99, 100, 104–106

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
D-димер			
D-димер плазмы рекомендуется измерять у амбулаторных/экстренно госпитализированных пациентов с низким или промежуточным риском ЛЭ, либо если ЛЭ маловероятна, чтобы избежать лишних методов визуализации и облучения пациента; предпочтительно использовать высокочувствительные панели.	I	A	99, 100, 112–116, 135
При низкой клинической вероятности ЛЭ, нормальный уровень D-димера по данным высоко- и среднечувствительных панелей исключает ЛЭ.	I	A	99, 100, 112–116
Дополнительные исследования могут рассматриваться у пациентов с промежуточным риском и отрицательными данными среднечувствительной панели измерения.	IIb	C	99, 100, 105
Измерение D-димера не рекомендуется у пациентов с высокой клинической вероятностью, так как нормальный результат не в полной мере позволяет исключить ЛЭ.	III	B	110, 111
КТ-ангиография^d			
Нормальная КТ-ангиограмма безопасно исключает ЛЭ у пациентов с низкой и промежуточной клинической вероятностью, либо если ЛЭ маловероятна.	I	A	99, 113, 116, 135
Нормальная КТ-ангиограмма может безопасно исключить ЛЭ у пациентов с высокой клинической вероятностью.	IIa	B	99
КТ-ангиография, показывающая сегментарный или более проксимальный тромбоз, подтверждает ЛЭ.	I	B	134
Дополнительные исследования могут потребоваться для подтверждения ЛЭ в случае изолированных тромбов субсегментарного уровня.	IIb	C	134
Вентиляционно-перфузионная (V/Q) сцинтиграфия			
Нормальная перфузионная сцинтиграмма исключает ЛЭ.	I	A	83, 94, 114, 135
V/Q-сканирование высокой вероятности подтверждает ЛЭ.	IIa	B	94
Недиагностичный V/Q-скан может исключить ЛЭ, если сочетается с отрицательными данными КВУЗИ у пациентов с низкой клинической вероятностью ЛЭ.	IIa	B	83, 114, 135
КВУЗИ нижних конечностей			
КВУЗИ нижних конечностей при поиске ТГВ может рассматриваться у некоторых пациентов с подозрением на ЛЭ, чтобы исключить необходимость дальнейшей визуализации, если результат положительный.	IIb	B	113, 114, 116
КВУЗИ нижних конечностей, показывающее проксимальный ТГВ у пациента с клиническим подозрением на ЛЭ, подтверждает ЛЭ.	I	B	116, 194

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Если КВУЗИ нижних конечностей показывает только дистальный ТГВ, дальнейшее тестирование следует рассмотреть для подтверждения ЛЭ.	IIa	B	116
Пульмонангиография			
Лёгочная ангиография может рассматриваться в случаях несоответствия между клиническими данными и результатами неинвазивной визуализации.	IIb	C	134
MPT			
MPT не используется для исключения ЛЭ.	III	A	170, 171

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — относится к МДКТ.

Сокращения: КТ — компьютерная томография (пульмонангиография), КВУЗИ — компрессионное ультразвуковое исследование вен, ТГВ — тромбоз глубоких вен, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЖ — правый желудочек, V/Q — вентиляция/перфузия.

4. Прогноз

4.1. Клинические показатели

Острая дисфункция ПЖ — критическая детерминанта исхода при острой ЛЭ. Соответственно, клинические симптомы и признаки острой недостаточности ПЖ (устойчивая гипотония или кардиогенный шок) указывают на высокий риск смерти. Далее, обмороки и тахикардия — как и доступные при осмотре клинические признаки сопутствующей патологии — ассоциированы с неблагоприятным краткосрочным прогнозом. Например, в регистре ICOPER следующие факторы были обозначены как прогностически важные: возраст >70 лет, систолическое АД <90 мм рт.ст., частота дыхания >20 в минуту, рак, хроническая сердечная недостаточность или хроническая обструктивная болезнь лёгких [48]. В регистре RIETE иммобилизация ввиду неврологического заболевания, возраст >75 лет и рак были независимо связаны с повышенным риском смерти в течение первых трёх месяцев после острой ВТЭ [47]. Диагноз сопутствующего ТГВ также оказался независимым предиктором смерти в течение первых трёх месяцев после диагностики [210].

Некоторые способы прогнозирования по клиническим данным оказались полезными при острой ЛЭ. Из них индекс тяжести ЛЭ (PESI; табл. 7) — наиболее серьёзно валидирован [211–214]. В одном исследовании [215] PESI давал лучшие результаты, чем Geneva [216] по идентификации пациентов с нежелательными 30-дневными исходами. Главная ценность PESI состоит в правильном определении пациентов с низким риском 30-дневной смертности (PESI класс I и II). В одном рандомизированном исследовании низкое значение PESI было критерием включения для лечения пациентов с острой ЛЭ на дому [217].

Учитывая ценность оригинального PESI, включающего 11 разных взвешенных переменных, упрощённая версия, известная как sPESI (табл. 7) была также

Таблица 7

Оригинальная и упрощённая шкалы PESI (sPESI)

Параметр	Оригинальная версия [214]	Упрощённая версия [218]
Возраст	Возраст в годах	1 балл (если возраст >80 лет)
Мужской пол	+10 баллов	-
Рак	+30 баллов	1
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1
Хронические заболевания лёгких	+10 баллов	
Частота пульса ≥ 110 в минуту	+20 баллов	1
Систолическое артериальное давление <100 мм рт.ст.	+30 баллов	1
Частота дыхания >30 в минуту	+20 баллов	-
Температура <36°C	+20 баллов	-
Нарушенное сознание	+60 баллов	-
Насыщение оксигемоглобином крови <90%	+20 баллов	1
Уровни риска ^a		
Класс I: <65 баллов очень низкий риск 30-дневной смерти (0-1,6%)		0 баллов = 30-дневный риск смерти 1,0% (95% ДИ 0,0% — 2,1%)
Класс II: 66-85 баллов низкий риск смерти (1,7-3,5%)		
Класс III: 86-105 баллов умеренный риск смерти (3,2-7,1%)		≥ 1 балла = 30-дневный риск смерти 10,9% (95% ДИ 8,5% — 13,2%)
Класс IV: 106-125 баллов высокий риск смерти (4,0-11,4%)		
Класс V: >125 баллов очень высокий риск смерти (10,0-24,5%)		

Примечание: ^a — по сумме очков.

внедрена [218, 219]. У пациентов с ЛЭ sPESI показал точность 30-дневного прогноза большую, чем индекс шока (определяемый как ЧСС, делённая на систолическое АД) [220], а оценка 0 по упрощённому PESI была как минимум так же точна для выявления пациентов низкого риска, как и показатели визуализации и лабораторные маркеры, предлагавшиеся в предыдущих Рекомендациях ESC [221]. Комбинирование sPESI с тропонином даёт дополнительную прогностическую информацию [222], особенно для определения пациентов низкого риска [76].

4.2. Визуализация правого желудочка при помощи эхокардиографии или компьютерной томографической ангиографии

Данные эхокардиографии, показывающие дисфункцию ПЖ, были показаны для $\geq 25\%$ пациентов с ЛЭ [223]. Они оказались независимыми предикторами нежелательных исходов [224], но в целом гетерогенны и трудно стандартизуются [225]. Но всё же, при стабильной гемодинамике и нормальном давлении при ЛЭ эхокардиография может оказаться полезной для стратификации прогноза.

Как было показано выше, эхокардиографическими находками, использовавшимися для стратификации пациентов с ЛЭ, были дилатация ПЖ, увеличение отношения диаметров ПЖ-ЛЖ, гипокинезия свободной стенки ПЖ, увеличенная скорость струи трикуспидальной регургитации, сниженная систолическая

экскурсия трикуспидального кольца, либо их сочетание. Мета-анализы показали, что дисфункция ПЖ, выявленная эхокардиографией, связана с повышенным риском краткосрочной смертности у пациентов без нестабильной гемодинамики, однако её общая предсказательная ценность невелика (табл. 8) [226, 227]. В дополнение к функции ПЖ, эхокардиография может также выявлять шунтирование крови справа-налево через овальное окно и наличие тромбов в правых отделах сердца, что также ассоциировано с более высокой смертностью при ЛЭ [80, 184].

Четырёхкамерные позиции сердца на КТ ангиографии могут показать увеличение ПЖ (конечно-диастолический диаметр, в сравнении с ЛЖ) как индикатор его дисфункции. Учитывая ряд ранних проспективных исследований [227], прогностическая ценность увеличенного ПЖ по КТ-ангиографии была подтверждена проспективным многоцентровым когортным исследованием 457 пациентов (табл. 8) [228]. Внутрибольничная смерть или клиническое ухудшение развились у 44 пациентов с и у 8 пациентов без дисфункции ПЖ по КТ (14,5% vs. 5,2%; $p < 0,004$). Дисфункция ПЖ была независимым предиктором нежелательных внутрибольничных исходов, как в общей популяции (ОР 3,5; 95% ДИ 1,6-7,7; $p = 0,002$) и у гемодинамически стабильных пациентов (ОР 3,8; 95% ДИ 1,3-10,9; $p = 0,007$). Дополнительно эти данные были подтверждены более свежими публикациями [229, 230].

Таблица 8

Лабораторные тесты и методы визуализации^а для прогнозирования ранней^б смерти от острой ЛЭ

Тест или маркер	Порог	Чувствительность, % (95% ДИ)	Специфичность, % (95% ДИ)	Отрицательное прогностическое значение, % (95% ДИ)	Положительное прогностическое значение, % (95% ДИ)	ОШ или ОР (95% ДИ)	Число пациентов	Дизайн исследования, ссылка	Пояснение
Эхокардиография	Разные критерии дисфункции ПЖ	74 (61–84)	54 (51–56)	98 (96–99)	8 (6–10)	2,4 (1,3–4,3)	1249	Мета-анализ [226]	Дисфункция ПЖ по эхокардиограмме или КТ была одним из критериев включения
КТ-ангиография	ПЖ/ЛЖ $\geq 1,0$	46 (27–66)	59 (54–64)	93 (89–96)	8 (5–14)	1,5 (0,7–3,4)	383	Мета-анализ [226]	у двух рандомизированных исследований тромбозиса у нормотензивных пациентов с ЛЭ [252, 253].
	ПЖ/ЛЖ $\geq 0,9$	84 (65–94)	35 (30–39)	97 (94–99)	7 (5–10)	2,8 (0,9–8,2)	457	Проспективное когортное [228]	
BNP	75–100 пг/мл	85 (64–95)	56 (50–62)	98 (94–99)	14 (9–21)	6,5 (2,0–21)	261	Мета-анализ [232]	Оптимальный порог для ЛЭ не определён
NT-proBNP	600 пг/мл	86 (69–95)	50 (46–54)	99 (97–100)	7 (5–19)	6,3 (2,2–18,3)	688	Проспективное когортное [234] ^в	Уровень <500 пг/мл был одним из критериев включения в нерандомизированное исследование амбулаторного ведения ЛЭ [237].
Тропонин I	Разные панели/пороги ^с	н/д	н/д	н/д	н/д	4,0 (2,2–7,2)	1303	Мета-анализ [239]	Положительный тест тропонина был одним из критериев включения в рандомизированном исследовании тромбозиса у нормотензивных пациентов с ЛЭ [253].
Тропонин T	Разные панели/пороги ^с	н/д	н/д	н/д	н/д	8,0 (3,8–16,7)	682	Мета-анализ [239]	
	14 пг/мл ^д	87 (71–95)	42 (38–47)	98 (95–99)	9 (6–12)	5,0 (1,7–14,4)	526	Проспективное когортное [76] ^е	
С-БСЖК	6 нг/мл	89 (52–99)	82 (74–89)	99 (94–99)	28 (13–47)	36,6 (4,3–304)	126	Проспективное когортное [244] ^е	

Примечание: ^а — в таблице показаны результаты мета-анализов, а при их отсутствии, крупных проспективных когортных исследований, ^б — в большинстве исследований "ранней" обозначает внутрибольничный период или первые 30 дней после индексного события, ^с — в исследованиях, вошедших в этот мета-анализ, пороги значений тропонина соответствовали 99-му перцентилю здоровых людей с вариабельностью <10%, ^д — высокочувствительная панель, ^е — эти исследования включали только нормотензивных пациентов и использовали комбинированные исходы (смерть от всех причин или большие сердечно-сосудистые осложнения).

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, С-БСЖК — сердечный белок связывающий жирные кислоты, ОШ — отношение шансов, ОР — отношение рисков, ДИ — доверительный интервал, н/д — не изучалось или не сообщено.

4.3. Лабораторные тесты и биомаркеры

4.3.1. Маркеры дисфункции желудочка

Перегрузка давлением ПЖ связана с перенапряжением миокарда, что ведёт к выделению мозгового натрий-уретического пептида (BNP) или промозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP). Плазменные уровни натрий-уретических пептидов отражают тяжесть гемодинамической перегрузки и (возможно) дисфункции ПЖ при острой ЛЭ [231]. Мета-анализ показал, что 51% из 1132 специально не отобранных пациентов с острой ЛЭ имел повышенные уровни этих пептидов при поступлении. У этих пациентов риск ранней смерти был 10% (95%

ДИ 8,0–13) и 23%-ный риск (95% ДИ 20–26) нежелательных клинических исходов [232].

У нормотензивных пациентов с ЛЭ положительная предсказательная роль повышенных натрий-уретических пептидов в отношении ранней смерти невысока [233]. В проспективном многоцентровом когортном исследовании, включившем 688 пациентов, плазменная концентрация NT-proBNP, равная 600 пг/мл, была определена как оптимальный порог для обозначения повышенного риска (табл. 8) [234]. С другой стороны, низкий уровень BNP или NT-proBNP может указывать на пациентов с благоприятными краткосрочными клиническими исходами,

Таблица 9

Классификация пациентов с острой ЛЭ на основании риска ранней смерти

Риск ранней смерти		Параметры риска и очки			
		Шок или гипотония	Класс III-IV по PESI или sPESI $\geq 1^a$	Признаки дисфункции ПЖ при визуализации ^b	Сердечные лабораторные биомаркеры ^c
Высокий		+	(+) ^d	+	(+) ^d
Промежуточный-	-высокий	-	+	Оба положительные	
	-низкий	-	+	Один или оба положительны ^e	
Низкий		-	-	Оценка необязательна; если оцениваются, оба отрицательны ^e	

Примечание: ^a — класс III-V по PESI указывает на умеренный — очень высокий риск 30-дневной смерти, sPESI ≥ 1 очка указывает на высокий риск 30-дневной смерти, ^b — эхокардиографические критерии дисфункции ПЖ включают дилатацию ПЖ и/или повышение конечно-диастолического соотношения ПЖ-ЛЖ диаметров (в большинстве исследований порогом было значение 0,9 или 1,0), гипокинез свободной стенки ПЖ, увеличенная скорость струи трикуспидальной регургитации, либо комбинация этого. При КТ-ангиографии (четырёхкамерная визуализация сердца) дисфункция ПЖ определяется как повышенное отношение диаметров ПЖ/ЛЖ (с порогом 0,9 или 1,0), ^c — маркеры повреждения миокарда (например, повышенный тропонин I или T в плазме), или сердечная недостаточность как результат дисфункции (правого) желудочка (повышение натрий-уретических пептидов плазмы), ^d — ни подсчёт по PESI (или sPESI), ни лабораторное тестирование не считаются необходимыми у пациентов с гипотонией или шоком, ^e — пациенты с PESI класса I-II или sPESI 0 и повышенным уровнем биомаркеров или с признаками дисфункции ПЖ по данным визуализации также классифицируются в группу промежуточного-низкого риска. Это может относиться к ситуациям, в которых визуализация или тесты биомаркеров становятся доступны до подсчёта клинического индекса тяжести.

Сокращения: ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЖ — правый желудочек.

если основываться на их высоком негативном предсказательном значении [226, 232, 235, 236]. Гемодинамически стабильные пациенты с низким NT-proBNP могут быть кандидатами для ранней выписки и амбулаторного лечения [237].

4.3.2. Маркеры повреждения миокарда

Трансмуральный инфаркт ПЖ, несмотря на свободные коронарные артерии, был обнаружен на аутопсии пациентов, умерших от массивной ЛЭ [238]. Повышенная концентрация тропонина плазмы показала взаимосвязь с ЛЭ и была связана с худшим прогнозом. Мета-анализ, включивший 1985 пациентов, показал повышение тропонина I или T примерно у 50% пациентов с острой ЛЭ (табл. 8) [239]. Повышение тропонина было ассоциировано с высокой смертностью у неотобранных пациентов [отношение шансов (ОШ) 9,44; 95% ДИ 4,14-21,49] и у гемодинамически стабильных пациентов [ОШ 5,90; 95% ДИ 2,68-12,95]. Результаты были единообразны для тропонинов I и T; однако в других данных указывается на ограниченную прогностическую ценность повышения тропонина при нормальной гемодинамике [240].

Отмеченная положительная прогностическая ценность повышения тропонинов для связанной с ЛЭ ранней смертью варьируется от 12 до 44%, тогда как негативная — высока, независимо от использованных методов и пороговых значений. Недавно разработанный анализ высокой чувствительности улучшил прогностическую ценность этого биомаркера, в частности, по отношению к исключению пациентов с неблагоприятными краткосрочными исходами [241]. Например, проспективное многоцентровое когортное исследование 526 нормотензивных пациентов с острой ЛЭ и тропонином T < 14 пг/мл, измеренным высокочувствительным методом, имело

отрицательную прогностическую роль в 98% случаев вне зависимости от осложнённости клинического течения, что сходно с данными sPESI [76].

Белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа (С-БСЖК), ранний маркер повреждения миокарда, также оказался прогностически важным при ЛЭ [242, 243]. У нормотензивных пациентов уровни С-БСЖК выше ≥ 6 нг/мл имели положительное предсказательное значение у 28% и отрицательное — у 99%, по отношению к неблагоприятным 30-дневным исходам (табл. 8) [244]. Простая шкала, основанная на наличии тахикардии, обморока и положительного экспресс-теста на С-БСЖК, даёт диагностическую информацию, сходную с таковой для дисфункции ПЖ по данным эхокардиографии [245, 246].

4.3.3. Другие (несердечные) лабораторные маркеры

Повышенный уровень креатинина сыворотки и снижение (расчётной) скорости клубочковой фильтрации соотносятся с 30-дневной смертностью от всех причин при острой ЛЭ [247]. Повышение нейтрофильного желатиназа-ассоциированного липокалина и цистатина С, оба показывающих на острое повреждение почек, также имели прогностическое значение [248]. Повышенные концентрации D-димера были связаны в ряде исследований с повышенной краткосрочной смертностью [249, 250], тогда как уровни ниже 1500 нг/мл имели отрицательное предсказательное значение у 99% пациентов в отношении трёхмесячной смертности от всех причин [251].

4.4. Комбинированная оценка и шкалы

У пациентов с острой ЛЭ и без признаков нестабильной гемодинамики, не найдено параметров, про-

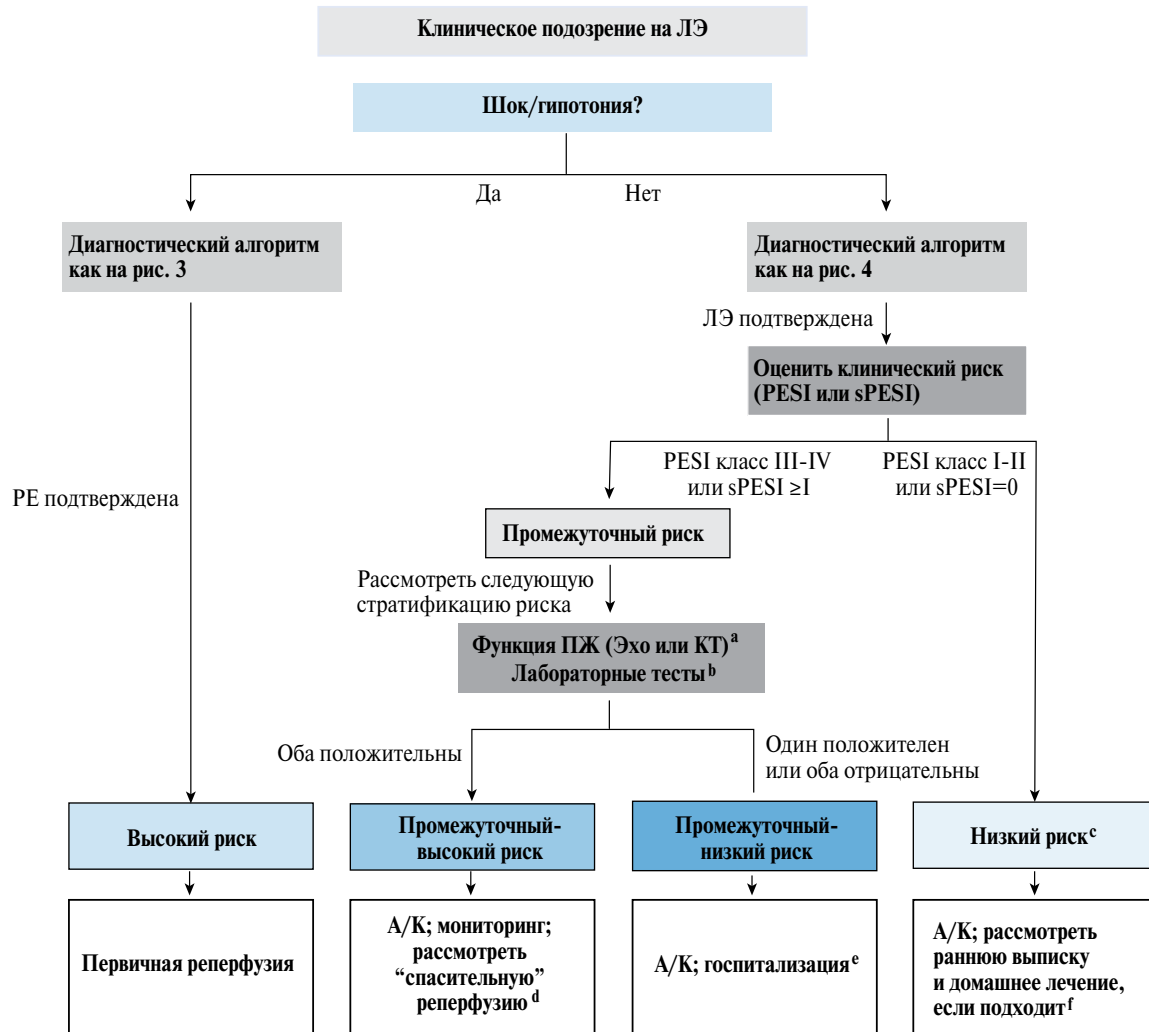


Рис. 5. Адаптированные по рискам стратегии ведения острой ЛЭ (см. табл. 9 для определения категорий риска).

Примечание: ^a — если эхокардиография уже была выполнена во время диагностического поиска по поводу ЛЭ и выявленной дисфункции ПЖ, или если КТ уже выполнена и показала увеличение размеров ПЖ (отношение ПЖ/ЛЖ $\geq 0,9$), следует выполнить тест тропонина, кроме случаев, когда первичная реперфузия не является терапевтическим решением (например, ввиду тяжёлой сопутствующей патологии или ограниченной ожидаемой продолжительности жизни пациента), ^b — маркеры повреждения миокарда (например, повышенный тропонин I или T в плазме) или перегрузки миокарда в результате дисфункции (правого) желудочка (повышенные натрий-уретические пептиды плазмы). Если тест на кардиомаркер уже был выполнен во время первичной диагностики (например, по поводу боли в груди) и был положительный, следует выполнить эхокардиографию для оценки функции ПЖ, либо измерить ПЖ методом КТ, ^c — пациенты с PESI класса I-II или sPESI 0, и повышенными сердечными биомаркерами или признаками дисфункции ПЖ по данным визуализации, также классифицируются в группу промежуточного-низкого риска. Это может иметь отношение к ситуациям, при которых данные визуализации или прямого измерения биомаркеров оказываются в наличии до подсчёта клинического индекса тяжести. Эти пациенты, вероятно, на подходят для домашнего лечения, ^d — тромболитизис, если (как только) появляются признаки декомпенсации гемодинамики; в качестве альтернативы тромболитизису рассматриваются хирургическая эмболектомия или чрескожное вмешательство, в частности, при высоком риске кровотечения, ^e — мониторинг следует рассмотреть для пациентов с подтверждённой ЛЭ и положительным тестом тропонина, даже если нет данных за дисфункцию ПЖ по эхокардиографии и КТ, ^f — упрощённая версия PESI не была валидирована в проспективных исследованиях амбулаторных пациентов; критерии включения, отличные от PESI были использованы в двух нерандомизированных протоколах.

Сокращения: А/К — антикоагулянты, КТ — компьютерная томография, ЛЭ — лёгочная эмболия, PESI — шкала тяжести лёгочной эмболии, ПЖ — правый желудочек, sPESI — упрощённая шкала тяжести лёгочной эмболии.

гнозирующих неблагоприятные исходы с достаточной силой, чтобы обосновать применение реперфузии. Как результат, различные комбинации клинических данных с данными визуализации и лабораторными тестами предложены и опробованы в регистрах и когортных исследованиях как попытки улучшить стратификацию риска [222, 246, 254-259]. Клиническая релевантность этих методов и шкал,

в частности, относительно терапевтических вмешательств, остаётся неопределённой. Однако, комбинация данных дисфункции ПЖ по эхокардиограмме (КТ-ангиограмме) с положительным тестом тропонина [256, 260] была использована как критерий исключения в недавно опубликованном рандомизированном исследовании тромболитизиса [261], которое включило 1006 нормотензивных пациентов с острой

ЛЭ. Пациенты, леченные стандартными антикоагулянтами, имели 5,6%-ную смертность или декомпенсацию гемодинамики в течение первых 7 дней после рандомизации [253].

4.5. Стратегия оценки прогноза

Для прогнозирования ранних (внутрибольничных или 30-дневных) исходов у пациентов с острой ЛЭ, как связанный с ЛЭ риск, так и клинический статус и сопутствующая патология должны быть приняты во внимание. Определение уровня клинического риска показано в таблице 9. Взвешенные по рискам терапевтические стратегии и алгоритмы, рекомендуемые на основании этой классификации, обсуждаются в соответствующем разделе и обобщены на рисунке 5.

На стадии клинического подозрения ЛЭ пациенты с нестабильной гемодинамикой и шоком должны определяться как *высокого риска* (рис. 2). Им требуется экстренный диагностический алгоритм, как обозначено в предыдущем разделе, и, если ЛЭ подтверждается, первичная фармакологическая (или, альтернативно, хирургическая и интервенционная) реперфузионная терапия.

Пациенты без шока и гипотензии не имеют высокого риска раннего неблагоприятного исхода. Дальнейшая стратификация риска должна рассматриваться после того как диагноз ЛЭ подтвержден, так как это может повлиять на терапевтическую стратегию и длительность госпитализации (Раздел 5.8). У этих пациентов оценка риска должна начинаться со шкалы, предпочтительно PESI или sPESI, чтобы различить умеренный и низкий риск. Около одной трети пациентов с ЛЭ имеют низкий риск ранних неблагоприятных исходов, как показывается PESI I и II, либо в sPESI 0. С другой стороны, в регистрах и когортных исследованиях пациенты с PESI III-IV имели 30-дневную смертность до 24,5% [214], а при sPESI ≥ 1 — до 11% [218]. Соответственно, нормотензивные пациенты с PESI $\geq III$ или sPESI ≥ 1 рассматриваются как группа *промежуточного риска*. Внутри данной категории нужно проводить дальнейшую оценку риска, сосредоточиваясь на состоянии ПЖ. Пациенты с признаками дисфункции ПЖ (по эхокардиографии или КТ-ангиографии) и повышенными сердечными маркерами (в частности, тропонином) должны классифицироваться как *промежуточный-высокий риск*. Как указано более подробно в следующем разделе, требуется постоянное мониторирование в таких случаях, чтобы вовремя определить гемодинамическую декомпенсацию и необходимость спасительной реперфузии [253]. С другой стороны, пациенты, у которых ПЖ по данным эхокардиографии и КТ-ангиографии в норме, и кардиомаркеры также в норме, относятся к *промежуточной-низкой группе риска*.

Данные регистров и когортных исследований предполагают, что пациенты с PESI I-II или sPESI 0,

но повышением кардиомаркеров или признаками дисфункции ПЖ по данным визуализации, также должны быть классифицированы как промежуточный-низкий риск [76, 222, 262]. В любом случае, рутинное выполнение визуализации и лабораторных тестов при низкой оценке по шкалам не рассматривается сейчас как необходимость, поскольку в этих случаях не показало терапевтического применения.

Рекомендации по оценке прогноза

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Начальная стратификация риска предполагаемой или подтвержденной ЛЭ — основанная на наличии шока или персистирующей гипотонии — рекомендуется для выявления пациентов с высоким риском ранней смерти.	I	B	47, 48
У пациентов не высокого риска следует рассмотреть использование валидной шкалы прогнозирования, предпочтительно PESI или sPESI, для различения ЛЭ низкого и промежуточного риска.	IIa	B	214, 218
У пациентов промежуточного риска следует рассмотреть оценку функции правого желудочка по КТ или эхокардиографии, а также повреждения миокарда по данным лабораторных биомаркеров, для более точной стратификации риска.	IIa	B	253

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ЛЭ — легочная эмболия, PESI — индекс тяжести легочной эмболии, sPESI — упрощенный индекс тяжести легочной эмболии.

5. Лечение в острую фазу

5.1. Гемодинамическая и дыхательная поддержка

Острая недостаточность ПЖ, ведущая к низкому сердечному выбросу — ведущая причина смерти у пациентов с ЛЭ высокого риска. Поэтому поддерживающее лечение жизненно важно в случае ПЖ недостаточности. Экспериментальные исследования показывают, что введение жидкостей в этой ситуации — не выход, и может усугубить поражение ПЖ из-за механического перерастяжения или через рефлекторное снижение сократимости [263]. С другой стороны, умеренное (500 мл) введение жидкости может помочь поднять сердечный индекс у пациентов с ЛЭ, низким сердечным индексом и нормальным АД [264].

Использование вазопрессоров обычно необходимо, вместе с (или в ожидании) фармакологическим, хирургическим или интервенционным реперфузионным лечением. Норадреналин, как показано, улучшает функцию ПЖ благодаря прямому положительному инотропному эффекту, также благоприятствуя коронарной перфузии ПЖ через стимуляцию

Таблица 10

**Низкомолекулярные гепарины
и пентасакхарид (фондапаринукс),
одобренные для лечения лёгочной эмболии**

	Доза	Интервал
Эноксапарин	1,0 мг/кг или 1,5 мг/кг ^а	Каждые 12 часов 1 раз/сут. ^а
Тинзапарин	175 Ед/кг	1 раз/сут.
Далтепарин	100 МЕ/кг ^б или 200 МЕ/кг ^б	Каждые 12 часов ^б 1 раз/сут.
Надропарин ^с	86 МЕ/кг или 171 МЕ/кг	Каждые 12 часов ^б 1 раз/сут.
Фондапаринукс	5 мг (масса тела <50 кг); 7,5 мг (масса тела 50-100 кг); 10 мг (масса тела >100 кг)	1 раз/сут.

Примечания: все режимы подразумевают подкожное введение.

^а — введение эноксапарина 1 раз/сут. в дозе 1,5 мг/кг одобрено для внутрибольничного лечения ЛЭ в США и некоторых, но не во всех, европейских странах, ^б — у пациентов с раком далтепарин применяется в дозе 200 МЕ/кг массы тела (максимально 18000 МЕ) один раз в день в течение 1 месяца, затем 150 МЕ/кг 1 раз/сут. в течение 5 месяцев [278]. После этого, следует продолжать терапию антагонистами витамина К или НМГ бессрочно или пока не будет излечен рак, ^с — надропарин одобрен для лечения ЛЭ в некоторых, но не во всех европейских странах.

Сокращения: МЕ — международные единицы, НМГ — низкомолекулярный гепарин.

периферических сосудистых альфа-рецепторов и повышение системного АД. Его применение, по-видимому, следует ограничить только для пациентов с гипотонией. Основываясь на результатах малых выборок, применение добутина и/или допамина может рассматриваться для пациентов с ЛЭ, низким сердечным индексом и нормальным АД; однако, повышение сердечного индекса выше физиологических значений может усилить вентиляционно-перфузионное несоответствие, перераспределяя поток крови из (частично) закрытых в незакрытые сосуды [265]. Адреналин сочетает преимущества норадреналина и добутина, не имея системных вазодилатирующих эффектов последнего. Он поэтому может показывать положительное действие при ЛЭ и шоке.

Вазодилататоры снижают давление в лёгочной артерии и ЛСС, но главная проблема связана с нехваткой специфичности этих препаратов в отношении лёгочных сосудов после системного (внутривенного) введения. В соответствии с данными небольших исследований, ингаляция оксида азота может улучшить гемодинамическое состояние и обмен газов при ЛЭ [266, 267]. Предварительные данные предполагают, что левосимендан может вернуть сопряжение ПЖ и лёгочной артерии при острой ЛЭ благодаря комбинированию дилатации лёгочных сосудов и повышению сократимости ПЖ [268].

Гипоксемия и гипокания часто сочетаются у пациентов с ЛЭ, однако они обычно умеренной тяжести. Открытое овальное окно может усиливать гипоксемию ввиду шунтирования, когда давление в правом предсердии превышает давление в левом [80]. Гипоксемия обычно уменьшается ингаляцией кислорода. Когда требуется искусственная вентиляция, внимание должно быть уделено снижению ее негативных гемодинамических эффектов. В частности, положительное давление в полости грудной клетки может снизить венозный возврат и усилить ПЖ недостаточность при массивной ЛЭ; поэтому положительное конечное дыхательное давление следует использовать с осторожностью. Низкие объёмы (примерно 6 мл/кг тощей массы тела) следует использовать как попытку поддерживать плато конечного дыхательного давления на уровне <30 см вод.ст.

Экспериментальные данные предполагают, что экстракорпоральная гемодинамическая поддержка может быть эффективна при массивной ЛЭ [269]. Это замечание поддерживается данными отдельных случаев и серий наблюдений [270-272].

5.2. Антикоагулянты

Пациентам с острой ЛЭ антикоагулянты рекомендованы в целях как предотвращения ранней смерти, так и повторения эпизода ВТЭ. Стандартная терапия антикоагулянтами продолжается как минимум 3 месяца (Раздел 6). В течение этого периода лечение острой фазы состоит во введении парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного гепарина (ВМГ), низкомолекулярного гепарина (НМГ) или фондапаринукса) в первые 5-10 дней. Парентеральный гепарин должен применяться и в начале применения антагонистов витамина К (АВК); как альтернатива, после гепарина можно использовать новые антикоагулянты: дабигатран или эдоксабан. Если ривароксабан или апиксабан применяются вместо, пероральное лечение одним из них должно начинаться прямо после или спустя 1-2 дня от назначения ВМГ, НМГ или фондапаринукса. В последнем случае, лечение в острую фазу состоит из увеличенной дозы перорального антикоагулянта в первые 3 недели (для ривароксабана) или первые 7 дней (для апиксабана).

В некоторых случаях, продлённая более 3 месяцев антикоагулянтная терапия, в том числе, на неопределённый срок, может быть необходима для вторичной профилактики, после взвешивания индивидуальных рисков рецидива против кровотечения.

5.2.1. Парентеральные антикоагулянты

У пациентов с высокой или промежуточной клинической вероятностью ЛЭ (Раздел 3) парентеральные антикоагулянты следует начинать, пока ожидаются результаты диагностических исследований. Немедленный эффект может быть достигнут парен-

теральными препаратами, как ВМГ, подкожные НМГ или подкожный фондапаринукс. НМГ или фондапаринукс предпочтительны перед ВМГ для начальной антикоагулянтной терапии при ЛЭ, так как имеют меньший риск вызвать серьёзные кровотечения и гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) [273–276]. С другой стороны, ВМГ рекомендуется пациентам, у которых рассматривается прямая реперфузия, как и для тех, у кого серьёзно снижена функция почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или имеющих тяжёлое ожирение. Эти рекомендации основаны на коротком времени полувыведения ВМГ, простотой наблюдения за его антикоагулянтными эффектами и возможностью быстрого блокирования протамином. Дозирование ВМГ контролируется активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ; см. Веб-приложение, табл. 2) [277].

НМГ, одобренные для лечения острой ЛЭ, перечислены в таблице 10. НМГ не требуют постоянного контроля, но при беременности рекомендуется периодически измерять анти-Ха-факторную активность (уровни анти-Ха) [279]. Пиковые уровни анти-Ха-фактора следует измерять спустя 4 часа после последней инъекции и титровать значения прямо перед следующей дозой НМГ; целевой уровень — 0,6–1,0 Ед/мл для введения дважды в день, и 1,0–2,0 Ед/мл при однократном введении [280].

Фондапаринукс — это селективный ингибитор фактора Ха, вводимый один раз в день подкожно в дозе, подобранной по массе тела, не требующий мониторинга (табл. 10). У пациентов с острой ЛЭ и без показаний к тромболизису фондапаринукс ассоциирован с возвратом ВТЭ и риском больших кровотечений таким же, как при ВМГ [281]. При его применении не было зарегистрировано достоверных случаев ГИТ [282]. Подкожное введение фондапаринукса противопоказано пациентам с тяжёлой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин), потому что он накапливается и повышает риск кровотечения. Накопление также происходит у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс 30–50 мл/мин), а потому доза должна быть уменьшена на 50% [283].

5.2.2. Антагонисты витамина К

Пероральные антикоагулянты следует начинать использовать как можно раньше, лучше всего в тот же день, что и парентеральный препарат. АВК считаются “золотым стандартом” пероральной терапии уже более чем 50 лет, и варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, фениндион и флуиндион остаются доминирующими антикоагулянтами при ЛЭ [284]. Антикоагулянтная терапия ВМГ, НМГ и фондапаринуксом должна быть продолжена как минимум 5 дней до уровня международного нормализованного отношения (МНО) 2,0–3,0 в течение двух дней подряд [285].

Варфарин можно начинать в дозе 10 мг у молодых (моложе 60 лет) в остальном здоровых амбулаторных пациентов, и в дозе 5 мг у старших и тех, кто госпитализирован. Дневная доза изменяется согласно МНО через 5–7 дней, чтобы добиться его уровня 2,0–3,0. Быстрое фармакогенетическое тестирование может упростить процесс подбора [286, 287]. В частности, вариации двух генов могут вносить вклад в более чем на треть различающуюся дозировку. Один ген определяет активность цитохрома CYP2C9, печёночного изофермента, который метаболизирует S-энантиомер варфарина в его неактивную форму, тогда как другой определяет активность эпоксид-редуктазы витамина К, фермента, который активирует витамин К [288]. Фармакогенетические алгоритмы включают генотип и клинические данные для адаптированного подбора дозы варфарина. Опубликованные в 2012г результаты исследования сравнения фармакогеномики со стандартным подходом, показали снижение абсолютного числа случаев МНО, выходящего за пределы рекомендованного диапазона, на 10% в течение 1 месяца, в первую очередь, благодаря снижению случаев с МНО $<1,5$; это улучшение сопровождалось снижением частоты ТГВ на 66% [289]. В 2013г были опубликованы результаты трех больших рандомизированных исследования [290–292]. Во всех использовалась первичная конечная точка в виде времени пребывания в терапевтическом диапазоне (ВТД) (суррогатная характеристика эффективности антикоагулянтной терапии) по МНО в течение 4–12 недель терапии. У 455 пациентов дозы варфарина подбирались с учётом генотипа, экспресс-тестом, что привело к достоверному умеренному повышению ВТД в первые 12 недель, в сравнении с фиксированной дозой 3-дневного приёма (67,4% vs. 60,3%; $p<0,001$). Медиана времени до достижения терапевтического МНО была снижена с 29 до 21 дня [292]. В другом исследовании 1015 пациентов сравнивалось дозирование варфарина — на основании генотипа и клинических данных — с режимом приёма только на основании клинических данных; существенного улучшения в группах относительно друг друга не было по отношению к ВТД, достигнутому между 4 и 28 днём лечения [291]. Недостаточное улучшение было также показано в исследовании 548 пациентов, в котором сравнивались аценокумарол или фенпрокумон в виде генотип-зависимого подбора дозы (и сочетании возраста, пола, роста, массы, применения амиодарона) и только на основании клинических данных [290].

В целом, результаты недавних исследований показывают, что фармакогенетическое тестирование сверх клинических данных не улучшает качество антикоагулянтного лечения. Они также предполагают, что дозирование, основанное только на клинических данных, может быть лучше фиксированных режимов дозирования, и указывают на необходимость улучше-

Таблица 11

Обзор клинических исследований III фазы с не-витамин-К-зависимыми новыми пероральными антикоагулянтами (НВКА) для лечения острой фазы и для стандартного времени антикоагулянтного лечения после ВТЭ

Препарат	Протокол	Дизайн	Лечение и дозировки	Длительность	Пациенты	Исходы по эффективности (результаты)	Исходы по безопасности (результаты)
Дабигатран	RE-COVER [293]	Двойное слепое, двойное плацебо	Эноксапарин/дабигатран (150 мг x 2 раз/сут.) ^a или эноксапарин/варфарин	6 месяцев	2539 пациентов с острой ВТЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,4% на дабигатране, 2,1% на варфарине	Большое кровотечение: 1,6% на дабигатране, 1,9% на варфарине
	RE-COVER II [294]	Двойное слепое, двойное плацебо	Эноксапарин/дабигатран (150 мг x 2 раз/сут.) ^a или эноксапарин/варфарин	6 месяцев	2589 пациентов с острой ВТЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,3% на дабигатране, 2,2% на варфарине	Большое кровотечение: 15 пациентов на дабигатране и 22 на варфарине
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT [295]	Открытое	Ривароксабан (15 мг x 2 раз/сут. на 3 недели, затем 20 мг x 1 раз/сут.) или эноксапарин/варфарин	3, 6, 12 месяцев	3449 пациентов с острым ТГВ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,1% на ривароксабане, 3,0% на варфарине	Большое или КЗМ кровотечение: 8,1% на ривароксабане, 8,1% на варфарине
	EINSTEIN-PE [296]	Открытое	Ривароксабан (15 мг x 2 раз/сут. на 3 недели, затем 20 мг x 1 раз/сут.) или эноксапарин/варфарин	3, 6, 12 месяцев	4832 пациента с острой ЛЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,1% на ривароксабане, 1,8% на варфарине	Большое или КЗМ кровотечение: 10,3% на ривароксабане, 11,4% на варфарине
Апиксабан	AMPLIFY [297]	Двойное слепое, двойное плацебо	Апиксабан (10 мг x 2 раз/сут. на 7 дней, затем 5 мг x 2 раз/сут.) или эноксапарин/варфарин	6 месяцев	5395 пациентов с острым ЛЭ и/или ЛЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 2,3% на апиксабане, 2,7% на варфарине	Большое кровотечение: 0,6% на апиксабане и 1,8% на варфарине
Эдоксабан	Hokusai-VTE [298]	Двойное слепое, двойное плацебо	НМГ/эдоксабан (60 мг x 1 раз/сут.; 30 мг x 1 раз/сут. при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин или масса тела <60 мг) или ВМГ или НМГ/варфарин	Разная, 3-12 месяцев	8240 пациентов с острым ТГВ и/или ЛЭ	Возвратная ВТЭ или фатальная ЛЭ: 3,2% на эдоксабане, 3,5% на варфарине	Большое или КЗМ кровотечение: 8,5% на эдоксабане, 10,3% на варфарине

Примечание: ^a — одобренные дозы дабигатрана — 150 мг x 2 раз/сут. или 110 мг x 2 раз/сут.

Сокращения: НМГ — низкомолекулярный гепарин, ВМГ — нефракционированный (высокомолекулярный) гепарин, КЗМ — клинически значимое малое, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ЛЭ — лёгочная эмболия.

ния системы контроля свёртывания крови в здравоохранении путём процедур, которые связывают измерение МНО с предоставлением пациенту обратной связи и возможностью индивидуальных режимов дозирования.

5.2.3. Новые пероральные антикоагулянты

Дизайн и главные находки исследований III фазы в остром периоде и стандартной длительности антикоагулянтного лечения после ЛЭ или ВТЭ с не-витамин-К-зависимыми антикоагулянтами (НВКА) обобщены в таблице 11. В исследовании RE-COVER прямой ингибитор тромбина дабигатран сравнивался

с варфарином для лечения ВТЭ [293]. Первичным исходом считалось 6-месячное событие рецидива симптоматической объективно подтверждённой ВТЭ. Всего было включено 2539 пациентов, 21% с ЛЭ и лишь 9,6% с ЛЭ и ТГВ. Парентеральные антикоагулянты назначались в среднем на 10 дней в обеих группах. В отношении конечной точки по эффективности, дабигатран не был хуже варфарина (ОР 1,10; 95% ДИ 0,65-1,84). Не было достоверных различий и в отношении больших кровотечений (табл. 11), но было меньше эпизодов вообще кровотечения при приёме дабигатрана (ОР 0,71; 95% ДИ 0,59-0,85). В сходном исследовании, RE-COVER II [294], вклю-

чившем 2589 пациентов и подтвердившем эти результаты (по первичному исходу эффективности: ОР 1,08; 95% ДИ 0,64-1,80; большому кровотечению ОР 0,69; 95% ДИ 0,36-1,32) (табл. 11). Для общей популяции RE-COVER по эффективности ОР было 1,09 (95% ДИ 0,76-1,57) и по большим кровотечениям 0,73 (95% ДИ 0,48-1,11) [294].

В исследовании EINSTEIN-DVT и -PE [295, 296] пероральное лечение одним препаратом — ривароксабаном 15 мг х 2 раза/сут. в течение 3 недель, затем 20 мг однократно — было изучено в сравнении с эноксапарином/варфарином у пациентов с ВТЭ в рандомизированном, открытом дизайне по типу “не хуже”. В частности, EINSTEIN-PE включило 4832 пациента, у которых была симптоматическая ЛЭ с или без ТГВ. Ривароксабан был не хуже стандартной терапии по первичной конечной точке эффективности возвратной ВТЭ (ОР 1,12; 95% ДИ 0,75-1,68). Основным исходом по безопасности (большое или клинически значимое небольшое кровотечение) возникал с одной той же частотой в обеих группах лечения (ОР для ривароксабана 0,90; 95% ДИ 0,76-1,07) (табл. 11), но большие кровотечения были реже в группе ривароксабана, в сравнении со стандартной терапией (1,1% vs. 2,2%; ОР 0,49; 95% ДИ 0,31-0,79).

В исследовании апиксабана AMPLIFY проводилось сравнение терапии одним пероральным препаратом прямым ингибитором Ха апиксабаном (10 мг х 2 раза/сут. 7 дней, затем 5 мг х 2 раза/сут.) с принятой терапией (эноксапарин/варфарин) у 5395 пациентов с острой ВТЭ, из которых 1836 имели ЛЭ (табл. 11) [297]. Первичным исходом по эффективности был рецидив симптоматического ВТЭ или смерть от ВТЭ. Главными исходами по безопасности были большое кровотечение, большое плюс клинически значимое небольшое кровотечение. Апиксабан не был хуже в сравнении с принятой терапией по исходам эффективности (относительный риск (ОР) 0,84; 95% ДИ 0,60-1,18). Большие кровотечения возникали несколько реже на апиксабане в сравнении с обычной терапией (ОР 0,31; 95% ДИ 0,17-0,55; $p < 0,001$ для преимущества) (табл. 11). Композитный исход в виде большого кровотечения и клинически значимого малого был у 4,3% в группе апиксабана в сравнении с 9,7% в группе обычной терапии (ОР 0,44; 95% ДИ 0,36-0,55; $p < 0,001$).

В исследовании Hokusai-ВТЭ сравнивался прямой ингибитор фактора Ха эдоксабан со стандартной терапией у 8240 пациентов с острой ВТЭ (3319 из которых имели ЛЭ), у которых исходно применялся гепарин как минимум 5 дней (табл. 11) [298]. Пациенты получали эдоксабан в дозе 60 мг/сут. (30 мг/сут при клиренсе креатинина 30-50 мл/мин и массе тела < 60 кг) или варфарин. Препарат исследования назначался на 3-12 месяцев; всех пациентов наблюдали до 12 месяцев. Эдоксабан был не хуже

варфарина в отношении первичного исхода по эффективности — рецидива ВТЭ или фатальной ЛЭ (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70-1,13). Главная конечная точка по безопасности, большое или малое незначимое кровотечение, возникала реже в группе эдоксабана (ОР 0,81; 95% ДИ 0,71-0,94; $p = 0,004$ для преимущества) (табл. 11). У 938 пациентов, поступивших с острой ЛЭ и повышенным NT-proBNP (≥ 500 пг/мл) частота рецидива ВТЭ была 3,3% в группе эдоксабана и 6,2% в группе варфарина (ОР 0,52; 95% ДИ 0,28-0,98).

В целом, результаты исследований НВКА в лечении ВТЭ показывают, что эти препараты не хуже (в смысле эффективности) и возможно более безопасны (хотя бы в отношении больших кровотечений), чем стандартные гепарин/АВК [299]. Высокие показатели ВТД были достигнуты для АВК во всех исследованиях; с другой стороны, популяции исследованных больных включали относительно молодых пациентов, редко кто из них имел рак. К настоящему времени, НВКА могут рассматриваться как альтернатива стандартному лечению. К моменту публикации данных Рекомендаций, ривароксабан, дабигатран и апиксабан одобрены для лечения ВТЭ в Европейском Союзе; эдоксабан проходит рассмотрение. Опыт применения НВКА пока всё ещё ограничен и продолжает накапливаться. Практические рекомендации по применению НВКА в разных клинических ситуациях и ведение пациента в случае осложнения кровотечением, недавно были опубликованы Европейской Ассоциацией сердечного ритма [300].

5.3. Тромболизис

Тромболитическое лечение острой ЛЭ восстанавливает лёгочную перфузию быстрее, чем только ВМГ [301, 302]. Ранее разрешение обструкции лёгочной артерии ведёт к быстрому снижению давления и сопротивления лёгочной артерии с последующим улучшением функции ПЖ [302]. Гемодинамические преимущества тромболизиса ограничиваются первыми несколькими днями; у выживших различия не сохраняются дольше одной недели после лечения [301, 303, 304].

Одобрённые режимы введения тромболитиков при ЛЭ приводятся в интернет-приложении, табл. II; показания к тромболизису в табл. IV. Ускоренные режимы введения в течение 2 часов предпочтительны перед долгими инфузиями тромболитиков первого поколения в течение 12-24 часов [305-308]. Ретеплаза и десмотеплаза были сравнены с рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) при острой ЛЭ со сходными результатами в отношении параметров гемодинамики [309, 310]; тенектеплаза проверялась в сравнении с плацебо у пациентов с ЛЭ промежуточного риска [253, 303, 311]. К настоящему времени, ни один из этих препаратов не одобрен для ЛЭ.

ВМГ в виде инфузии должен быть остановлен во время введения стрептокиназы или урокиназы; его можно не останавливать при введении rtPA. У пациентов, получающих НМГ или фондапаринукс к моменту, когда начинается введение тромболитика, инфузия ВМГ должна быть отсрочена на 12 часов после последней дозы НМГ (2 раза/сут.) или на 24 часа после последней инъекции НМГ или фондапаринукса (1 раз/сут.). Учитывая риски кровотечения, связанные с тромболизом, и возможность необходимости немедленной отмены или блокирования действия гепарина, кажется рациональным продолжать антикоагулянтную терапию ВМГ в течение нескольких часов после окончания лечения тромболитиком, перед переходом на НМГ или фондапаринукс.

В целом, >90% пациентов получают преимущества при применении тромболитика, как показано данными эхокардиографии и клинической картины в течение 36 часов [313]. Наибольшее преимущество обнаруживается, когда лечение начато в течение 48 часов от начала симптомов, но тромболизис может всё ещё быть эффективен при длительности симптомов 6-14 дней [314].

Обзор рандомизированных исследований, выполненных до 2004г, показал, что тромболизис может быть связан с уменьшением смертности или рецидива ЛЭ у пациентов высокого риска, которые поступают с нестабильной гемодинамикой [168]. В недавнем эпидемиологическом отчёте внутрибольничная смертность от ЛЭ была ниже у нестабильных пациентов, которые получали тромболитическую терапию, в сравнении с теми, которые не получали (ОР 0,20; 95% ДИ 0,19-0,22; $p < 0,0001$) [315]. Большая часть противопоказаний к тромболизису (см. табл. 4 Веб-приложения) может считаться относительной в случае ЛЭ высокого риска (жизнеугрожающей).

При отсутствии нарушения гемодинамики при поступлении, клинические преимущества тромболизиса оставались противоречивыми многие годы. В рандомизированном сравнении гепарина и альтеплазы у 256 нормотензивных пациентов с острой ЛЭ и признаками дисфункции ПЖ или ЛГ — по клиническим данным, эхокардиографии, катетеризации правых отделов сердца — тромболизис (в основном, вторичный) снижал частоту ухудшения состояния до необходимости экстренного лечения (с 24,6% до 10,2%; $p = 0,004$), без влияния на смертность [252]. Недавно опубликовано исследование REITHO [253]. Это было многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое сравнение тромболизиса с единичным рассчитанным по массе внутривенным болюсом теноктеплазы плюс гепарин vs. плацебо плюс гепарин. Пациенты с острой ЛЭ были включены, если имели дисфункцию ПЖ, подтверждённую КТ-ангиографией или эхокардиографией, и повреждение мио-

карда, подтверждённое положительным тестом тропонина I или T. Всего включено 1006 пациентов. Первичным исходом по эффективности была принята суммарная смертность от всех причин или гемодинамическая декомпенсация/коллапс в течение 7 дней после рандомизации; она существенно снизилась при применении теноктеплазы (2,6% vs. 5,6% в группе плацебо; $p = 0,015$; ОР 0,44; 95% ДИ 0,23-0,88). Преимущество тромболизиса было в основном связано с существенным снижением уровня гемодинамического коллапса (1,6% vs. 5,0%; $p = 0,002$); семидневная смертность от всех причин была низкой: 1,2% в группе теноктеплазы и 1,8% в группе плацебо ($p = 0,43$). В другом рандомизированном исследовании сравнения НМГ и сочетания НМГ с внутривенным болюсом теноктеплазы у пациентов с ЛЭ промежуточного риска, леченные теноктеплазой имели меньше неблагоприятных событий, лучшую функциональную активность, более высокое качество жизни спустя 3 месяца [311].

Тромболитическая терапия несёт риск больших кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния. Анализ обобщённых данных исследований разных тромболитических средств и режимов показал частоту внутричерепных кровоизлияний на уровне 1,9-2,2% [316, 317]. Увеличение возраста и наличие сопутствующей патологии было ассоциировано с более высоким риском геморрагических осложнений [318]. В исследовании REITHO была показана 2%-ная встречаемость геморрагического инсульта после тромболитической терапии теноктеплазой (против 0,2% в группе плацебо) у пациентов с ЛЭ промежуточного риска. Большие внутричерепные кровоизлияния также были увеличены в группе теноктеплазы, в сравнении с плацебо (6,3% vs. 1,5%; $p < 0,001$) [253]. Эти результаты подчёркивают необходимость повышения безопасности тромболитического лечения у пациентов с повышенным риском внутричерепных и других жизнеугрожающих кровотечений. Стратегия использования сниженных доз rtPA показала большую безопасность в группе “умеренной” ЛЭ в исследовании 121 пациента [319], и в другом исследовании 118 пациентов с гемодинамической нестабильностью и “массивной обструкцией лёгких” были получены такие же результаты [320]. Альтернативный подход может состоять в локальном катетерном управляемом ультразвуковой визуализацией применением тромболитика в малых дозах (Раздел 5.5).

У пациентов с подвижными тромбами в правых отделах сердца терапевтические преимущества тромболизиса остаются противоречивыми. Хорошие результаты были получены в некоторых сериях случаев [199, 200], но по другим данным краткосрочная смертность превышала 20%, несмотря на тромболизис [184, 321, 322].

5.4. Хирургическая эмболектomia

Первая успешная хирургическая эмболектomia из лёгочной артерии была выполнена в 1924г, за несколько десятилетий до появления медикаментозного лечения ЛЭ. Междисциплинарные команды с участием кардиохирургов недавно оживили концепцию хирургической эмболектomии при ЛЭ высокого риска и для отдельных пациентов с ЛЭ промежуточного риска, в частности, если тромболизис противопоказан или оказался безрезультатен. Хирургическая эмболектomia также была успешно выполнена пациентам с тромбами правого предсердия, застрявшими в овальном окне межпредсердной перегородки [323, 324].

Лёгочная эмболектomia технически относительно простая операция. Место оказания хирургической помощи не оказывает влияния на исходы, и потому пациенты не нуждаются в переводе в кардиоторакальный центр, если эмболектomia на месте с использованием экстракорпорального кровообращения возможна [325]. Переносные экстракорпоральные системы с чрескожной бедренной канюляцией могут быть полезны в критических ситуациях, обеспечивая кровообращение и оксигенацию до уточнения диагноза [326, 327]. После быстрой транспортировки в операционную, индукции анестезии и срединной стернотомии, следует установить нормотермический кардиопульмональный обходной путь. Пережатия аорты и кардиopleгии следует избегать [328]. При помощи билатеральных надразов лёгочной артерии можно вытащить тромбы из лёгочных артерий до сегментарного уровня при прямой видимости. Пролонгирование времени послеоперационного кардиопульмонального сброса и постепенное снятие с него может оказаться необходимо для восстановления функции ПЖ.

При быстром междисциплинарном подходе и индивидуализации показаний к эмболектomии до гемодинамического коллапса периоперационная смертность составляет 6% и ниже [326, 328–330]. Периоперационный тромболизис повышает риск кровотечения, но не является абсолютным противопоказанием к операции [331].

В долгосрочной перспективе послеоперационная выживаемость, функциональный класс по Всемирной Организации Здравоохранения и качество жизни были благоприятными по данным опубликованных серий случаев [327, 329, 332, 333].

Пациенты, поступающие с эпизодом острой ЛЭ, уже наложившейся на длительный анамнез одышки и ЛГ, могут иметь ХТЭЛГ. Этих пациентов нужно переводить в центры, занимающиеся лёгочной эндартеректомией (Раздел 7).

5.5. Чрескожное инвазивное лечение

Объективные данные по интервенционному лечению предполагают извлечение закрывающего прос-

вет тромба из главных лёгочных артерий для ускорения восстановления ПЖ и улучшения симптомов и выживаемости [169]. Для пациентов с абсолютными противопоказаниями к тромболизису интервенционные способы включают (1) фрагментацию тромба, (2) реолитическую тромбэктомию гидродинамическими устройствами, (3) сукционную тромбэктомию с аспирацией и (4) ротационную тромбэктомию. С другой стороны, для пациентов с абсолютными противопоказаниями к тромболизису катетерный и фармакомеханический способы являются предпочтительными. Обзор доступных устройств и техник для чрескожного катетерного лечения ЛЭ представлен в Веб-приложении, таблице 5 [169, 334].

Обзор интервенционного лечения включает 35 нерандомизированных исследований с 594 пациентами [334]. Клинический успех, определяемый как стабилизация гемодинамики, прекращение гипоксии и выживание до выписки, был 87%. Вклад механического катетерного вмешательства в отношении клинического успеха неясен, так как 67% пациентов получали также локально тромболизис. Ошибка публикации, вероятно, влияла в недостаточном сообщении о серьёзных осложнениях (по сообщениям, затрагивающих 2% вмешательств), которые могут включать смерть от ухудшения недостаточности ПЖ, дистальную эмболизацию, перфорацию лёгочной артерии с лёгочным кровотечением, системные геморрагические осложнения, тампонаду сердца, блокады и брадикардию, гемолиз, контраст-индуцированную нефропатию, осложнения места пункции [169].

Хотя антикоагулянтное лечение только гепарином имеет небольшое влияние на улучшение состояния и функции ПЖ в течение первых 24–48 часов [304], вероятность раннего восстановления ПЖ после низкодозового катетерного тромболизиса выглядит сравнимым с таковым при стандартном применении [303, 335]. В рандомизированном контролируемом исследовании 59 пациентов промежуточного риска, когда сравнение происходило только с гепарином, катетерный направляемый ультразвуковой визуализацией тромболизис — введение 10 мг t-РА на каждое лёгкое более 15 часов — существенно снижал соотношение субанулярных размеров ПЖ/ЛЖ при сравнении между исходным уровнем и через 24 часа, без увеличения частоты кровотечений [336].

5.6. Венозные фильтры

Венозные фильтры обычно устанавливаются в инфраренальную часть нижней полой вены (НПВ). Если тромб обнаруживается в почечных венах, может быть показано супраренальное размещение. Венозные фильтры показаны пациентам с острой ЛЭ, у которых есть абсолютные противопоказания к антикоагулянтам, и пациентам с подтверждённым реци-

Таблица 12

**Дизайн недавних многоцентровых исследований амбулаторного (домашнего)
лечения острой ЛЭ (с изменениями по [348])**

Автор	Дизайн	Критерии включения	Основные критерии исключения	Включено пациентов	Лечение
Aujesky [217]	Открытое Рандомизированное Не хуже сравнения 19 центров (неотложное отделение) Выписка в течение 24 ч или внутрибольничное лечение	Возраст ≥ 18 лет Подтверждённая острая ЛЭ PESI I или II	АД < 100 мм рт.ст. Необходимость опиатов для купирования боли Выраженное ожирение СКФ < 30 мл/мин Анамнез ГИТ Сложности с лечением на дому	344 (из 1557 в скрининге)	Обе группы: энксапарин п/к х 2 раз/сут.; перекрытие АВК ("раннее" начало)
Otero [349]	Открытое Рандомизированное 9 центров Выписка через 3-5 дней или внутрибольничное лечение	Возраст ≥ 18 лет Низкий риск по шкале Uresandi [350]	Нестабильная гемодинамика Тропонин $T \geq 0,1$ нг/мл Дисфункция ПЖ (ТТЭхо) Высокий риск кровотечения Тяжёлая сопутствующая патология Сатурация $O_2 < 93\%$ ХОБЛ, астма Выраженное ожирение	132 (из 1016 в скрининге)	Обе группы: НМГ п/к перекрытие АВК (начало на 10 день)
Zondag [347]	Проспективная когорта 5 центров (неотложное отделение) Все лечились как амбулаторные, выписка в течение 24 часов	Возраст ≥ 18 лет Подтверждённая острая ЛЭ	Нестабильная гемодинамика Активное кровотечение или высокий риск Необходимость в кислороде СКФ < 30 мл/мин Печёночная недостаточность Анамнез ГИТ Сложности с лечением на дому	297 (из 581 в скрининге)	Надропарин п/к х 1 раз/сут.; перекрытие АВК (начало на 1 день)
Agterof [237]	Проспективная когорта 5 центров (неотложное отделение) Выписка в течение 24 часов	Возраст ≥ 18 лет Подтверждённая острая ЛЭ NT-proBNP < 500 пг/мл	Нестабильная гемодинамика Активное кровотечение или высокий риск Тяжёлая сопутствующая патология Боль с в/в обезболиванием Необходимость в кислороде Креатинин > 150 мкмоль/л Сложности с лечением на дому	152 (из 351 в скрининге)	НМГ п/к х 1 раз/сут.; перекрытие АВК ("раннее" начало)

Сокращения: АД — (систолическое) артериальное давление, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЛЭ — лёгочная эмболия, ГИТ — гепарин-индуцированная тромбоцитопения, в/в — внутривенно, п/к — подкожно, НМГ — низкомолекулярный гепарин, АВК — антагонисты витамина К, ТТЭхо — трансторакальная эхокардиография, ПЖ — правый желудочек, PESI — показатель тяжести лёгочной эмболии (табл. 7), NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрий-уретический пептид.

дивированием ЛЭ, несмотря на применение антикоагулянтов. Обсервационные исследования предполагают, что внедрение венозного фильтра может снизить смертность от ЛЭ в острую фазу [337, 338]; преимущество, вероятно, будет за счёт повышения риска повторения ВТЭ [338].

Осложнения, связанные с постоянными кава-фильтрами, довольно распространены, хотя редко бывают фатальны [339]. В целом, ранние осложнения — включая тромбоз места установки — возникают примерно у 10% пациентов. Установка фильтра в верхнюю полую вену несёт риск тампонады перикарда [340]. Поздние осложнения возникают чаще и включают рецидивирующий ТГВ у примерно 20% пациентов, а с посттромботическим синдромом — у 40%. Оклюзия кава-фильтра развивается примерно у 22% пациентов за 5 лет и у 33% за 9 лет,

несмотря на длительность применения антикоагулянтов [341, 342].

Восьмилетнее наблюдение в рандомизированном исследовании 400 пациентов с ТГВ (с или без ЛЭ), все из которых исходно получали антикоагулянты как минимум 3 месяца, показало, что пациенты, подвергнутые внедрению постоянного кава-фильтра, имели сниженный риск рецидива ЛЭ — за счёт повышения риска ТГВ — и не имели преимуществ по выживаемости [341].

Непостоянные кава-фильтры разделяются на временные и съёмные. Временные фильтры должны быть извлечены в течение нескольких дней, тогда как съёмные могут быть оставлены на более длительные периоды. Когда используются непостоянные фильтры, рекомендуется, чтобы их извлекли как можно скорее, как только станет безопасно использование

антикоагулянтов. Несмотря на это, нередко они остаются *in situ* на более долгое время с частотой поздних осложнений как минимум 10%, включая смещение фильтра, деформацию, миграцию, пене-трацию стенки поллой вены ножками фильтра, поломку фильтра и эмболизацию его фрагментами, тромбоз фильтра [343, 344].

Нет данных для того, чтобы поддержать рутинное использование венозных фильтров у пациентов с флотирующими тромбами в проксимальных венах; в одной серии случаев, среди больных с ЛЭ, получавших адекватную антикоагулянтную терапию (без венозного фильтра), частота рецидивов была низкой (3,2%) [345]. Нет также доказательств, чтобы поддержать использование кава-фильтров у пациентов, которым будет проводиться системный тромболизис, хирургическая эмболектomia или лёгочная тромбэн-дартеректомия.

5.7. Ранняя выписка и лечение дома

Когда для пациента с ЛЭ рассматривается ранняя выписка и продолжение лечения амбулаторно, ключевым условием должен быть низкий риск неблагоприятных исходов. Существует ряд моделей прогнозирования риска (Раздел 4) [346]. Из них, PESI (табл. 7) наиболее валидированная на данный момент шкала [211–214]. Одно рандомизированное исследование включало низкий (класс I и II) риск по PESI как один из критериев включения для лечения амбулаторно [217]. Упрощённая форма этой шкалы (sPESI) показывает высокую чувствительность для выявления ЛЭ низкого риска [76, 221], но её ценность для определения кандидатов к ранней выписке и амбулаторному лечению пока напрямую не изучалась.

Критерии Hestia включают ряд клинических параметров, которые могут быть легко собраны у постели больного. В одногрупповом исследовании, применявшем эти критерии, частота рецидивов ВТЭ была 2,0% (0,8–4,3%) у пациентов с острой ЛЭ, которые были выписаны в течение 24 часов [347]. Критерии Hestia пока не валидированы.

Значимость NT-proBNP как маркера для отбора кандидатов на амбулаторное лечение была оценена в одногрупповом исследовании, в котором из 152 пациентов (верхний предел 95% ДИ 2,4%) с клинически подтверждённой ЛЭ *очень низкого риска* и BNP <500 пг/мл, никто не умер и не получил рецидива ВТЭ или большого кровотечения в течение трёх-месячного наблюдения [237]. Ценность процедур визуализации (эхокардиография и КТ) для исключения дисфункции ПЖ перед ранней выпиской не изучалась в клинических исследованиях исходов.

Таблица 12 обобщает дизайны недавних много-центровых исследований, в которых изучались трёх-месячные клинические исходы пациентов с ЛЭ,

выписанных и далее леченных амбулаторно. В целом, доля скринированных пациентов, которые были определены как подходящие для амбулаторного лечения, составляла 13–51% [348]. Два исследования были рандомизированного дизайна, в одном пациентам назначалось или внутривенное лечение только на 3 дня (с последующей выпиской), или госпитализация “в полном объёме” [349], тогда как в другом назначение антикоагулянтов проводилось или уже сразу амбулаторно (выписка через 24 часа), или частично внутривенно [217]. Первое из этих исследований, в котором проспективное определение было использовано для выявления низкого риска, было прекращено досрочно ввиду повышения краткосрочной смертности в группе ранней выписки; два пациента (2,8%) умерли рано, один от желудочно-кишечного кровотечения, другой от остановки сердца с наличием тромба в правых отделах сердца. Общая смертность была 4,2% в группе ранней выписки, тогда как в группе госпитализации — 8,3% [349]. В другом исследовании, которое было больше, в обеих группах лечения была одна не связанная с ВТЭ смерть (0,6%) в каждой группе; нефатальный рецидив ВТЭ развился у одного пациента в амбулаторной стратегии (0,6%) и ни у одного в госпитальной группе. В мета-анализе 14 (в основном, когортных) исследований суммарная частота ВТЭ, больших кровотечений и общей смертности не отличалась достоверно между амбулаторными, рано выписанными и госпитализированными на более долгий срок пациентами [351].

5.8. Терапевтические стратегии

Алгоритм рекомендуемых терапевтических стратегий для острой ЛЭ показан на рисунке 5.

5.8.1. Лёгочная эмболия с шоком или гипотонией (эмболия высокого риска)

Пациенты с ЛЭ и шоком или гипотонией имеют высокий риск смерти во время госпитализации, в частности, в первые несколько часов. Помимо гемодинамической и дыхательной поддержки, внутривенный ВМГ должен быть назначен этим пациентам как предпочтительный вариант исходной антикоагуляции, поскольку НМГ и фондапаринукс не были про-верены у пациентов с гипотонией и шоком.

Первичное реперфузионное лечение, в частности, системный тромболизис, — это метод выбора у пациентов с ЛЭ высокого риска. При противопоказаниях к тромболизису — и тем, у кого тромболизис не привёл к улучшению гемодинамики, рекомендуется хирургическая эмболектomia, если учреждение имеет такую возможность. Как альтернатива хирургии, чрес-кожное катетерное лечение также может применяться при наличии возможностей. В таких случаях, выбор метода должен делаться междисциплинарной коман-

дой, включающей торакального хирурга и интервенциониста, соответственно.

5.8.2. Лёгочная эмболия без шока и гипотензии (эмболия промежуточного и низкого риска)

В большинстве случаев ЛЭ без нарушения гемодинамики, фундапаринукс и НМГ подкожно в дозе по массе тела и без мониторинга, являются препаратами выбора, если нет тяжёлой дисфункции почек.

Пациенты без шока и гипотонии требуют стратифицированного по риску подхода, после того как подтверждён диагноз ЛЭ. У этих пациентов оценка риска должна начинаться с валидной шкалы оценки, предпочтительно PESI или sPESI.

Пациентов *низкого риска* по PESI класса I или II, а также, возможно, со sPESI 0 (табл. 9), можно рассматривать к ранней выписке и амбулаторному лечению, если это кажется уместным при оценке предполагаемой приверженности пациента к лечению и оценке его социального, семейного окружения. Для всех других пациентов должна быть выполнена оценка функции ПЖ методом эхокардиографии (или КТ-ангиографии) и измерение тропонинов.

Основываясь на результатах недавно опубликованных исследований [253] и как описано выше в разделе о прогнозировании, пациенты с острой ЛЭ, у которых обнаружена дисфункция ПЖ и с положительным тестом тропонина, относятся к группе *промежуточного-высокого риска* (табл. 9). Полные дозы системных тромболитических препаратов, применённые как первичная реперфузионная терапия, могут предотвратить потенциально смертельную гемодинамическую декомпенсацию или коллапс у этих больных, но преимущества уменьшаются из-за роста риска геморрагического инсульта и серьёзного внутричерепного кровоизлияния [253]. Соответственно, системный тромболитизис не рекомендуется как первичная процедура пациентам с ЛЭ промежуточного-высокого риска, но должен рассматриваться при наличии признаков нестабильной гемодинамики. Хирургическая эмболектomia из лёгочной артерии или чрескожное катетерное лечение могут рассматриваться как альтернативные, “спасительные”, процедуры при ЛЭ промежуточного-высокого риска, у которых декомпенсация гемодинамики кажется непреодолимой, и в то же время, риск кровотечения высок.

Другие лабораторные маркеры, как BNP, NT-proBNP, C-БСЖК также несут вклад в прогноз вместе с клиническими параметрами и визуализацией в когортных исследованиях; их потенциальное терапевтическое использование не было пока исследовано в проспективных протоколах.

Нормотензивные пациенты с классом III или выше по PESI, либо с оценкой sPESI хотя бы 1, у которых эхокардиограмма (или КТ-ангиограмма)

или тест тропонинов (или и то, и другое) нормальны, относятся к *промежуточному-низкому риску*. Показаны антикоагулянты. Существующие доказательные данные не подкрепляют первичное реперфузионное лечение. Нет данных за то, чтобы считать постельное положение сколько-нибудь влияющим на положительные клинические исходы.

5.9. Возможные неопределённости

Хотя большое число недавних когортных исследований помогает улучшить стратификацию риска у пациентов с подтверждённой ЛЭ невысокого риска, клиническое применение прогнозирования — и, в частности, выбор стратегии для пациентов промежуточного-высокого риска — требует дальнейшего исследования. Будет важно выработать понимание того, (1) действительно ли уменьшенная доза внутривенного тромболитика безопасна и эффективна и (2) может ли катетерное лечение стать повсеместно доступной (и полезной) альтернативой. Результаты крупных исследований III фазы по использованию новых пероральных антикоагулянтов для лечения ЛЭ и вторичной профилактики ВТЭ кажутся убедительными и подтверждают, что прорыв в антикоагулянтной терапии распространился и на ВТЭ. Несмотря на это, должно продолжаться старательное накопление клинического опыта использования этих препаратов в реальных условиях. Наконец, дальнейшие исследования способов ведения больных необходимы, чтобы “кристаллизовать” критерии, которые будут позволять раннюю выписку больных и амбулаторное лечение при ЛЭ низкого риска.

Рекомендации по лечению в острую фазу

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
ЛЭ с шоком или гипотонией (высокого риска)			
Рекомендуется начинать внутривенную антикоагулянтную терапию ВМГ без промедления у пациентов с ЛЭ высокого риска.	I	C	
Тромболитическая терапия рекомендуется.	I	B	168
Хирургическая лёгочная эмболектomia рекомендуется пациентам, у которых тромболитизис не удался или противопоказан ^d .	I	C	313
Чрескожное интервенционное лечение следует рассмотреть как альтернативу хирургической пульмонэмболектomии для пациентов, у которых полнотазовый системный тромболитизис не удался или противопоказан ^d .	IIa	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — при достаточном опыте и возможностях учреждения.

Сокращения: ВМГ — нефракционированный (высокомолекулярный) гепарин, ЛЭ — лёгочная эмболия.

Рекомендации по лечению в острую фазу

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
ЛЭ без шока или гипотонии (промежуточный или низкий риск)^d			
Антикоагулянты: комбинация парентерального лечения с АВК			
Начинать парентеральные антикоагулянты рекомендуется без задержек у пациентов с высоким и промежуточным риском клинической вероятности ЛЭ, пока происходит диагностика.	I	C	352
НМГ или фондапаринукс рекомендуются для острой фазы у большинства пациентов.	I	A	273, 274, 281, 353
Параллельно антикоагулянтному, рекомендуется лечение АВК с целевым МНО 2,5 (2,0-3,0).	I	B	352, 354
Антикоагулянты: новые пероральные антикоагулянты			
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК, применение ривароксабана (15 мг x 2 раза/сут. 3 недели, затем 20 мг/сут.) рекомендуется.	I	B	296
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК, применение апиксабана (10 мг x 2 раза/сут. 7 дней, затем 5 мг x 2 раза/сут.) рекомендуется.	I	B	297
Как альтернатива комбинации парентеральных антикоагулянтов с АВК, применение дабигатрана (150 мг x 2 раза/сут. или 110 мг x 2 раза/сут. в возрасте 80 лет и старше либо при сопутствующем приеме верапамила) рекомендуется после парентеральной фазы антикоагулянтного лечения.	I	B ^e	293, 294
Как альтернатива АВК рекомендуется назначение эдоксабана* рекомендуется после парентеральной фазы антикоагулянтного лечения.	I	B	298
Новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, апиксабан, дабигатран, эдоксабан) не рекомендуются для пациентов с тяжелой дисфункцией почек ^f .	III	A	293, 295–298
Реперфузионное лечение			
Рутинное применение системного тромболиза не рекомендуется пациентам без шока и гипотензии.	III	B	253
Тщательное мониторирование рекомендуется пациентам с ЛЭ промежуточного-высокого риска для своевременного обнаружения декомпенсации гемодинамики и начала "спасительной" реперфузионной терапии.	I	B	253
Тромболитическая терапия может рассматриваться для пациентов с ЛЭ промежуточного-высокого риска и клиническими признаками декомпенсации гемодинамики.	Ila	B	252, 253
Хирургическая пульмональная эмболектomia может рассматриваться у пациентов промежуточного-высокого риска, если предполагаемый риск кровотечения после тромболиза высокий ^g .	Ilb	C	

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Чрескожное интервенционное вмешательство может рассматриваться при промежуточном-высоком риске, если предполагаемый риск кровотечения после тромболиза высокий ^g .	Ilb	B	336
Ранняя выписка и амбулаторное лечение			
Для пациентов с острой низкой риска ЛЭ может рассматриваться ранняя выписка и продолжение лечения в домашних условиях, если есть адекватная амбулаторная организация помощи и может эффективно проводиться антикоагулянтное лечение.	Ila	B	217, 237, 347, 349

Примечания: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — см. табл. 9 для определения категорий риска, ^e — RE-COVER и RE-COVER II учитываются как одно большое исследование, ^f — клиренс креатинина <30 мл/мин для ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана, <25 мл/мин для апиксабана, ^g — если в учреждении есть возможность и опыт, * — ВАЖНО: эдоксабан в настоящее время находится в процессе одобрения для лечения ВТЭ в Европейском Союзе.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ЛЭ — лёгочная эмболия.

Рекомендации по венозным фильтрам

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Фильтры в НПВ следует рассматривать как вариант при острой ЛЭ и абсолютных противопоказаниях к антикоагулянтам.	Ila	C	
Фильтры в НПВ следует рассматривать как вариант при рецидиве ЛЭ, несмотря на терапевтические уровни антикоагулянтов.	Ila	C	
Рутинное использование фильтров в НПВ у пациентов с ЛЭ не рекомендуется.	III	A	341, 355

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: НПВ — нижняя полая вена, ЛЭ — лёгочная эмболия.

6. Длительность антикоагулянтной терапии

Цель применения антикоагулянтов у пациентов с ЛЭ — предотвратить рецидив ВТЭ. В большинстве случаев применяются АВК, тогда как НМГ предпочтителен для пациентов с ВТЭ и раком [356, 357]. Три новых антикоагулянтных препарата были изучены при расширенном лечении ВТЭ.

Большинство исследований долгосрочной антикоагулянтной терапии для ВТЭ включали пациентов с ТГВ, с или без ЛЭ, и только одно исследование специально занималось пациентами с ЛЭ [358]. Частота рецидивов ВТЭ не зависит от клинической манифестации первого события (т.е. одинаковая после ЛЭ и после ТГВ); однако, у пациентов с ЛЭ, ВТЭ чаще повторяется как симптоматическая ЛЭ, тогда как у пациентов после ТГВ она имеет тенденцию снова происходить в форме ТГВ [359].

В клинических исследованиях изучались разные варианты длительности антикоагулянтного лечения ВТЭ. Основные находки этих исследований были

такими: (1) пациенты с ЛЭ должны получать антикоагулянт как минимум 3 месяца, (2) после отмены антикоагулянта через 6-12 месяцев риск рецидива такой же, как после 3 месяцев, (3) неопределённая продолжительность снижает риск рецидива ВТЭ на примерно 90%, но это преимущество частично уменьшается 1%-ным ежегодным риском больших кровотечений [360-363]. В целом, АВК высокоэффективны для предотвращения повторных ВТЭ по время лечения, но после отмены риск рецидива остаётся [361, 362]. Потому антикоагулянты отменяются, когда предполагаемый риск кровотечения, связанного с их приёмом, и неудобства продолжающегося приёма препаратов перевешивают риск рецидива ВТЭ.

Активный рак — важный фактор риска рецидива ВТЭ, частота которого достигает 20% в течение первых 12 месяцев после первого события [364, 365]. Поэтому пациенты со злокачественным новообразованием являются кандидатами для неопределённой длительности терапии антикоагулянтами после исходного эпизода ЛЭ. В рандомизированном исследовании пациентов с ТГВ и раком НМГ далтепарин в дозе 200 Ед/кг/сут. 4-6 недель и затем в дозе 75% от начальной один раз в сутки до 6 месяцев был более эффективен, чем варфарин, в предотвращении рецидива ВТЭ [278]. Соответственно, как минимум 3-6 месяцев терапии НМГ рекомендуется для пациентов с ВТЭ и раком (Раздел 8.2). Оптимальный выбор терапии после 6 месяцев менее однозначен, однако лечение НМГ и АВК рекомендуется всё время, пока заболевание признаётся активным.

Исключая пациентов со злокачественным новообразованием, риск рецидива ВТЭ после прекращения лечения, зависит от особенностей самого исходного события. Исследование пациентов, наблюдавшихся после острой ЛЭ, показало, что уровень рецидивов после прекращения лечения был примерно 2,5% в год после ЛЭ, ассоциированной с обратимыми факторами риска, в сравнении с 4,5% в год после неспровоцированной ЛЭ [358]. Сходные наблюдения были сделаны в других проспективных исследованиях пациентов с ТГВ [360]. Частота рецидивов может быть выше, до 10%, в первый год после отмены антикоагулянтного лечения. Как упомянуто во Введении, ВТЭ считается “спровоцированной” при наличии временного или обратимого фактора риска (хирургия, травма, иммобилизация, беременность, пероральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия) на момент диагноза, и “неспровоцированной” при отсутствии одного. Для пациентов со спровоцированной ЛЭ лечение АВК в течение 3 месяцев является предпочтительным, нежели на более короткий период. Лечение дольше 3 месяцев, в основном, не рекомендуется, поскольку временный фактор риска уже отсутствует [358].

Оценка риска рецидива у пациентов с неспровоцированной ЛЭ сложнее [54-56]. Следующие факторы риска могут помочь идентифицировать пациентов с повышенным долгосрочным относительным риском рецидива (1,5-2,0): (1) один или более эпизодов ВТЭ в анамнезе, (2) антифосфолипидный синдром, (3) наследственная тромбофилия и (4) остаточный тромбоз в проксимальных венах. Как дополнительный фактор риска рецидива ЛЭ была обозначена сохраняющаяся при выписке дисфункция ПЖ, по данным эхокардиографии [366]. С другой стороны, тест на D-димер в течение одного месяца после отмены АВК кажется полезным для предохранения от рецидива ВТЭ (ОР 0,4) [367].

Среди носителей молекулярной тромбофилии пациенты с волчаночным антикоагулянтом, с подтверждённым дефицитом протеина С или S и пациенты с гомозиготным фактором V Leiden или гомозиготным протромбином G20210A (PTG20210A) могут получать терапию антикоагулянтами неопределённое время после первого эпизода ВТЭ. Данных о клинических преимуществах расширенного антикоагулянтного лечения носителям гетерозиготных факторов V Leiden и PTG20210A на сегодня нет.

Нет достаточно хорошо разработанных шкал оценки риска кровотечения для пациентов, получающих антикоагулянтное лечение ВТЭ. Если основываться на доступных сегодня данных, факторы риска включают в себя (1) старший возраст (>75 лет), (2) анамнез желудочно-кишечного кровотечения (особенно, если оно не было вызвано с обратимой или вылеченной причиной), (3) анамнез инсульта (геморрагического или ишемического), (4) хроническую болезнь почек или печени, (5) сопутствующую антитромбоцитарную терапию (избегать, если возможно), (6) другое серьёзное или активное заболевание, (7) плохой контроль антикоагулянтного действия, (8) субоптимальный мониторинг антикоагулянтного лечения.

Основываясь на равновесии между риском рецидива ВТЭ и кровотечения, пациентов с неспровоцированной ЛЭ следует лечить АВК не менее 3 месяцев. После этого периода неопределённую продолжительность следует рассмотреть для пациентов с первым неспровоцированным проксимальным ТГВ или ЛЭ низкого риска кровотечения, если это не расходится с желаниями пациента. Следует отметить, что понятие “неопределённая длительность” не равно “пожизненному лечению”; оно просто показывает, что продолжительность лечения не может быть определена за 3 месяца наблюдения после основного события. Этим пациентам периодически должна проводиться оценка факторов риска, на основании баланса между рисками кровотечения и рецидива эмболии. Пожизненное лечение рекомендуется пациентам со вторым неспровоцированным эпизодом ТГВ и ЛЭ.

Таблица 13

Клинические исследования расширенного лечения венозной тромбоземболии

Протокол	Препарат ^a	Сравнение	Дизайн	Ожидаемое снижение	Длительность лечения	Количество пациентов	Число ВТЭ в группе контроля	Снижение риска рецидива ВТЭ	Большое или КЗМ кровотечение в группе Препарата ^a
RE-SONATE [370]	Дабигатран 150 мг x 2 раз/сут. ^c	Плацебо	Преимущество	70%	6 месяцев	1343	5,6%	92%	5,3%
RE-MEDY [370]	Дабигатран 150 мг x 2 раз/сут. ^c	Варфарин (МНО 2-3)	Не хуже	Абсолютное повышение, <2,8	18-36 месяцев	2856	1,3%	Разница рисков, 0,38% vs. АВК	5,6% (vs. 10,2% у варфарина)
EINSTEIN Ext [295]	Ривароксабан 20 мг x 1 раз/сут.	Плацебо	Преимущество	70%	6-12 месяцев	1196	7,1%	82%	6,0%
AMPLIFY Ext [371]	Апиксабан 5,0 мг x 2 раз/сут.	Плацебо	Преимущество	41%	12 месяцев	2486	8,8%	80%	4,2%
	Апиксабан 2,5 мг x 2 раз/сут. ^d							81%	3,0%
WARFASA [368]	Аспирин	Плацебо	Преимущество	40%		402	11,2% ^b	40%	1,0 ^b
ASPIRE [369]	Аспирин	Плацебо	Преимущество	30%		822	6,5% ^b	26%	1,7 ^b

Примечание: ^a — “Препарат” — это имеющийся в виду прямой ингибитор фактора Ха (или аспирин) в исследовании; группа сравнения также получала антикоагулянты (антагонист витамина К) в некоторых исследованиях, ^b — частота на пациенто-год, ^c — одобренные дозы дабигатрана — 150 мг x 2 раз/сут. и 110 мг x 2 раз/сут., ^d — это одобренная доза дабигатрана для расширенного лечения.

Сокращения: КЗМ — клинически значимое малое (кровотечение), АВК — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозная тромбоземболия.

В двух недавних исследованиях с общим числом пациентов 1224 расширенная терапия с добавлением ацетилсалициловой кислоты (после прекращения стандартных пероральных антикоагулянтов) была ассоциирована с 30-35%-ным снижением риска рецидива после неспровоцированного ТГВ и/или ЛЭ [368, 369]. Это даёт меньше половины снижения риска, нежели получается при приёме антикоагулянтов; зато риск кровотечений тоже снижается (табл. 13).

6.1. Новые антикоагулянты для продлённого лечения

Три НВКА были изучены для продлённого лечения ВТЭ: дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Во всех исследованиях пациенты с ЛЭ составляли примерно одну треть от популяции исследования, тогда как оставшиеся две трети имели ТГВ без клинически выраженной ЛЭ. Чтобы быть включёнными в исследования, пациенты должны были закончить плановую антикоагулянтную терапию.

Дизайн и главные находки в этих исследованиях обобщены в таблице 13. Дабигатран сравнивался с плацебо или варфарином в двух разных исследованиях. В RE-MEDY было рандомизировано 2866 пациентов для получения дабигатрана 150 мг x 2 раза/сут. или варфарина (по МНО 2-3). Дабигатран был не хуже варфарина по предотвращению подтверждённого рецидива симптоматической ВТЭ или смерти от ВТЭ (ОР 1,44; 95% ДИ 0,78-2,64; $p=0,01$ для показателя

“не хуже”) [370]. Частота больших кровотечений была 0,9% при приёме дабигатрана в сравнении с 1,8% на варфарине (ОР 0,52; 95% ДИ 0,27-1,02). В исследовании RESONATE 1353 пациента были рандомизированы в группы дабигатрана или плацебо для дополнительного периода лечения 6 месяцев [370]. Дабигатран был ассоциирован с 92%-ным снижением риска симптоматического рецидива ВТЭ или необъяснимой смерти (ОР 0,08; 95% ДИ 0,02-0,25). Частота больших кровотечений 0,03% была зарегистрирована в группе дабигатрана vs. 0% в группе плацебо; большие или клинически значимые небольшие кровотечения возникали у 5,3% и у 1,8%, соотв. (ОР 2,92; 95% ДИ 1,52-5,6) [370].

В рандомизированном двойном слепом исследовании EINSTEIN Extension проводилась оценка эффективности и безопасности ривароксабана для расширенного лечения ВТЭ [295]. Дополнительный курс ривароксабана 6 или 12 месяцев (20 мг/сут.) сравнивался с плацебо у пациентов, которые завершили 6-12 месяцев антикоагулянтного лечения по поводу первого эпизода ВТЭ. Ривароксабан был более эффективным, чем плацебо, для предотвращения возврата ВТЭ (1,3% vs. 7,1%; ОР 0,18; 95% ДИ 0,09-0,39). Нефатальные большие кровотечения возникали у 0,7% пациентов в группе ривароксабана vs. с 0% в группе плацебо. Частота больших и клинически значимых небольших кровотечений была 6,0% у ривароксабана и 1,2% у плацебо (ОР 5,19; 95% ДИ 2,3-11,7).

Исследование AMPLIFY Extension проводилось как двойное слепое, в котором пациенты с ЛЭ рандомизировались в ветви лечения для получения двух разных дозировок апиксабана (2,5 мг или 5 мг х 2 раза/сут.) или плацебо [371]. Пациенты включались в случае клинической равнозначности решения о продолжении или прекращении антикоагулянтной терапии. Препарат исследования был назначен на 12 месяцев. Клинически выраженный рецидив ВТЭ или смерть от любых причин возникала в 11,6% при приёме плацебо, в сравнении с 3,8% у тех, кто получал 2,5 мг апиксабана (ОР 0,33 vs. плацебо; 95% ДИ 0,22-0,48), и с 4,2% у пациентов, получавших 5 мг апиксабана (ОР 0,36 vs. плацебо; 95% ДИ 0,25-0,53). Частота больших кровотечений была 0,5% в группе плацебо, 0,2% в группе 2,5 мг апиксабана, 0,1% в группе 5 мг апиксабана; большие или клинически значимые малые кровотечения возникали в 2,7%, 3,2% (ОР 1,20 vs. плацебо; 95% ДИ 0,69-2,10) и 4,3% (ОР 1,62 vs. плацебо; 95% ДИ 0,96-2,73) случаев, соответственно.

В целом, результаты использования НВКА в расширенном лечении ВТЭ находятся в согласии с результатами исследований при острой фазе ВТЭ и стандартного лечения антикоагулянтами после ЛЭ или ВТЭ (обсуждается в предыдущем разделе). Они показывают, что НВКА эффективны (в смысле предотвращения клинически выраженных и фатальных рецидивов ВТЭ) и безопасны (в частности, в смысле больших кровотечений), вероятно, более безопасны чем стандартные режимы АВК.

Рекомендации по длительности лечения антикоагулянтами после ЛЭ

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Пациентам с ЛЭ по причине обратимого фактора риска, рекомендуется 3 месяца антикоагулянтной терапии.	I	B	358
Пациентам с неспровоцированной ЛЭ пероральные антикоагулянты рекомендуются как минимум на 3 месяца.	I	A	363, 372-374
Продлённая терапия антикоагулянтами рассматривается для пациентов с первым эпизодом неспровоцированной ЛЭ и низким риском кровотечения.	IIa	B	375
Антикоагулянты на неопределённый срок рекомендуются пациентам со вторым эпизодом неспровоцированной ЛЭ.	I	B	360
Ривароксабан (20 мг/сут.), дабигатран (150 мг х 2 раза/сут. или 110 мг х 2 раза/сут. у пациентов 80 лет и старше или принимающих верапамил) или апиксабан (2,5 мг х 2 раза/сут.) могут рассматриваться как альтернатива АВК (исключая пациентов с тяжёлой дисфункцией почек), если необходима продлённая антикоагулянтная терапия ^д .	IIa	B ^е	295, 370, 371

Рекомендация	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
У пациентов на продлённой антикоагулянтной терапии должна проводиться регулярная оценка отношения риск/польза для продолжения терапии.	I	C	368, 369
Пациентам, которые не хотят или не переносят какие-либо антикоагулянты, можно рассматривать аспирин как продлённую вторичную профилактику ВТЭ.	IIb	B	
При злокачественных опухолях и ЛЭ следует рассматривать НМГ в дозе по массе тела подкожно в течение первых 3-6 месяцев.	IIa	B	278, 376, 377
Пациентам с ЛЭ и злокачественной опухолью продлённая антикоагулянтная терапия (после первых 3-6 месяцев) должна рассматриваться на неопределённый срок или пока не будет излечена онкологическая патология.	IIa	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^д — клиренс креатинина <30 мл/мин для ривароксабана, дабигатрана и эдоксабана, <25 мл/мин для апиксабана, ^е — “В” относится к доказательной базе, доступной отдельно для каждого препарата.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ЛЭ — лёгочная эмболия.

7. Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия

7.1. Эпидемиология

ХТЭЛГ — это заболевание, серьёзно нарушающее активность, вызываемое хронической обструкцией основных лёгочных артерий. Хотя точная распространённость и годовая встречаемость ХТЭЛГ неизвестны, данные по Соединённому Королевству предполагают, что это состояние может возникнуть примерно у пяти человек на миллион в год [378]. В соответствии с Рекомендациями ESC 2009г по ЛГ [379] и недавно обновлённой клинической классификацией ЛГ [380], ХТЭЛГ относится к отдельной группе ЛГ (группа 4).

ХТЭЛГ обозначается как долгосрочное осложнение ЛЭ с общей кумулятивной встречаемостью 0,1-9,1% в течение двух лет после основного события ЛЭ [381]. Такой широкий разброс связан, по-видимому, с ошибкой определения этого состояния, отсутствия ранней симптоматики и трудностям различения “истинной” острой ЛЭ и острого эпизода, возникшего на фоне уже сосуществовавшей ХТЭЛГ. Рутинный скрининг ХТЭЛГ после ЛЭ не подкрепляется существующими доказательными данными; существенное число случаев ХТЭЛГ развивается в отсутствии прежних острых эпизодов ЛЭ.

7.2. Патофизиология

Имеющиеся данные показывают, что ХТЭЛГ обычно вызывается ЛЭ. В недавнем международном регистре клинический анамнез ЛЭ был описан у 80% пациентов с ХТЭЛГ [382]. Неадекватная антикоагулянтная терапия, большие размеры тромбов, резидуаль-

ный тромбоз и рецидив ВТЭ могут вносить вклад в развитие ХТЭЛГ. С другой стороны, ХТЭЛГ не имеет тех же факторов риска, что и ВТЭ и ассоциирована только со специфическими факторами тромбофилии. Они включают наличие волчаночного антикоагулянта или антифосфолипидных антител и повышенного уровня фактора VIII [4, 383]. Было предположено, что у некоторых пациентов ЛЭ может сопровождаться ремоделированием лёгочного кровообращения с возможным влиянием инфекции [384], воспаления [385], циркулирующих и сосудистых прогениторных клеток [386, 387], приёма тиреоидных гормонов или злокачественного новообразования [4]. Гиперкоагуляция, “липкие” эритроциты, тромбоцитоз и “нерасщепляемый” фибриноген могут ещё больше повлиять на облитерацию лёгочных артерий и на ХТЭЛГ [388]. Кроме того, неплазматические факторы, как спленэктомия, вентрикуло-атриальное шунтирование при лечении гидроцефалии, воспалительные заболевания кишечника, хронический остеомиелит ассоциированы с более высокой частотой или ухудшением прогноза ХТЭЛГ [4, 389].

Кроме тяжёлой обструкции лёгочных сосудов, патофизиология ХТЭЛГ включает в себя микрососудистые заболевания [390], которые могут быть ответственны за плохие исходы в некоторых случаях лёгочной эндартерэктомии [391]. Это состояние может иметь происхождение в состоянии высокого объёма протекающей крови или высокого давления в незадронутых обструкцией сосудах, или может быть вызвано гипоксией, инфекцией или воспалением.

7.3. Клиническая картина и диагноз

Медиана возраста пациентов с ХТЭЛГ — 63 года, одинакова у обоих полов [392]; случаи у детей редки [393, 394]. Клиническая симптоматика и признаки неспецифичны или отсутствуют при ранней ХТЭЛГ; признаки недостаточности ПЖ становятся выражены при уже далеко зашедшем состоянии; потому ранняя диагностика остаётся непростой при ХТЭЛГ, с медианой времени 14 месяцев между началом симптоматики и постановкой диагноза [392]. Когда имеется, клинические симптомы ХТЭЛГ могут напоминать таковые при ЛЭ или идиопатическую ЛГ; в последнем случае, отёк и кровохарканье чаще возникают при ХТЭЛГ, тогда как обмороки более характерны для идиопатической ЛГ.

Диагноз ХТЭЛГ основывается на данных, получаемых спустя 3 месяца эффективной антикоагулянтной терапии, чтобы не смешивать это состояние с “подострой” ЛЭ. Этими данными являются

- среднее давление в лёгочной артерии ≥ 25 мм рт.ст. с давлением заклинивания ≤ 15 мм рт.ст.;
- как минимум один (сегментарный) дефект перфузии лёгких или обструкция лёгочной артерии по МДКТ-ангиографии или обычной ангиографии лёгких.

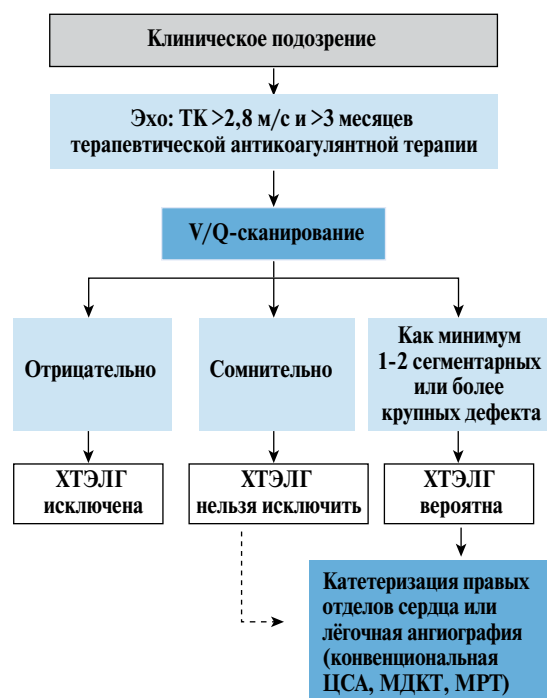


Рис. 6. Алгоритм диагностики хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (адаптировано из Lang et al. (2010)) [397].

Сокращения: МДКТ — мультidetекторная компьютерная томография, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия, ЦСА — цифровая субтракционная ангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТК — трикуспидальный клапан, V/Q — вентиляция/перфузия.

Некоторые пациенты, в частности, с полной унилатеральной обструкцией, могут иметь в покое нормальную гемодинамику, несмотря на наличие симптоматики. Эти пациенты также рассматриваются как с ХТЭЛГ и получают соответствующее лечение. Специальной терминологии, позволяющей описывать это состояние, по-прежнему нет.

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ показан на рисунке 6. Хотя МДКТ-ангиография — метод выбора при обследовании пациентов с ЛЭ, плоскостные V/Q-сканы остаются методом выбора для визуализации при ХТЭЛГ, так как имеют 96-97%-ную чувствительность и 90-95%-ную специфичность при диагностике этого диагноза [395]. Напротив, идиопатическая ЛГ и веноокклюзивные лёгочные заболевания обычно демонстрируют норму или субсегментарное нарушение перфузии [396].

Катетеризация ПЖ — важный метод диагностики. Среднее давление в лёгочной артерии, сопротивление в лёгочной артерии, давление заклинивания в лёгочной артерии — ключевые параметры гемодинамики. У кандидатов для хирургического лечения ЛСС имеет прогностическое значение [398].

МДКТ стала главным методом визуализации при ХТЭЛГ [399], но одна только КТ не может исключить заболевание [397]. КТ-ангиография может также помочь выявить осложнения заболевания, такие как

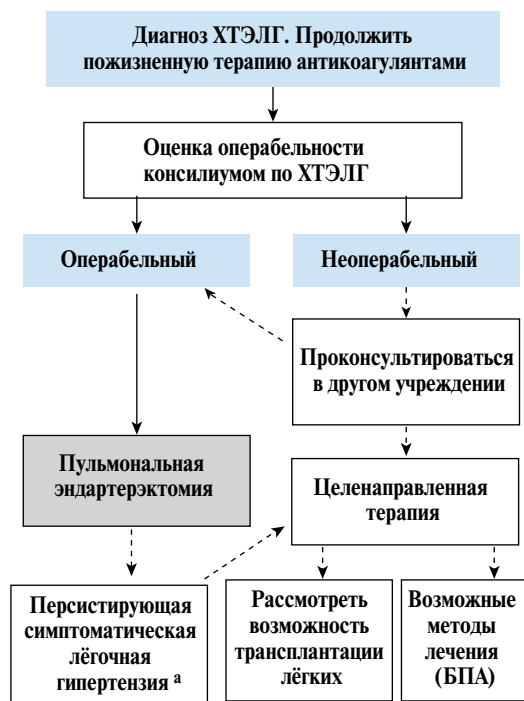


Рис. 7. Алгоритм лечения хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии (адаптировано из Ghofrani et al. (2013)) [412].

Примечание: ^а — определяется по Jamieson et al. [413].

Сокращения: БПА — баллонная пульмонангиопластика; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия.

растяжение лёгочной артерии, ведущее к сдавлению левой коронарной артерии.

КТ высокого разрешения даёт изображение лёгочной паренхимы, позволяя различить эмфизему, заболевания бронхов или интерстициальные заболевания, а также инфаркт, сосудистые или перикардальные мальформации, деформацию грудной клетки. Неравномерность перфузии выглядит как мозаичность паренхимы с тёмными участками, соответствующими снижению перфузии. Хотя мозаичный вид характерен для ХТЭЛГ, она может также быть обнаружена в 12% случаев артериальной ЛГ [400]. Магнитно-резонансная визуализация лёгочных сосудов до сих пор считается менее полезной, чем КТ [401], но этот способ, как и ангиоскопия [402], внутрисосудистый ультразвук и оптическая когерентная томография, может быть использован исходя из локального опыта учреждения.

Последний этап диагностики — селективная пульмонангиография в передне-задней и латеральной проекциях, показывающая особенности ветвления артерий, неровности формы стенок, стенозы, аневризмы и полные обструкции сосудов, как и бронхиальные коллатерали.

7.4. Лечение и прогноз

Предполагаемый алгоритм при ХТЭЛГ показан на рисунке 7. Пулмональная эндартерэктомия

(ПЭА) является лечением выбора при этом заболевании. В Европе внутрибольничная смертность на сегодняшний день снизилась до 4,7% в экспертных центрах [398]. У большинства пациентов удаётся существенно улучшить симптоматику и практически нормализовать гемодинамику [391, 398, 403]. В противовес хирургической эмболектомии при острой ЛЭ, лечение ХТЭЛГ требует настоящей эндартерэктомии до среднего слоя лёгочных артерий, что выполняется в условиях гипотермии и остановки кровообращения [404].

Показания к операции при ХТЭЛГ определяются множеством факторов, которые непросто стандартизировать; к ним относятся как факторы пациента, так и опыт хирургов, и доступные возможности. Общие критерии включают функциональный класс по Нью-Йоркской классификации (NYHA) II-IV и хирургическую доступность тромба в главной, доленой или сегментарной лёгочной артерии. Старший возраст как таковой не является противопоказанием. Нет порога ЛСС и данных о дисфункции ПЖ, которые бы давали абсолютные дефиниции в отношении ПЭА.

Пациенты, которым не проводится хирургическое лечение, или страдающие от персистирующей или остаточной ЛГ после ПЭА, имеют плохой прогноз. Развитие баллонной ангиопластики может сделать этот метод альтернативным для некоторых пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ [405-408].

Оптимальное медикаментозное лечение ХТЭЛГ включает антикоагулянты, диуретики и кислород. Рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия, даже после ПЭА, хотя данных об эффективности и безопасности новых прямых пероральных антикоагулянтов нет. Хотя общего согласия нет, рутинная установка кава-фильтра не поддерживается имеющимися доказательными данными. Патология микрососудов лёгких при ХТЭЛГ даёт основание использованию препаратов, одобренных для лечения ЛГ (ИАГ) [409]. Эти препараты могут применяться (1) у неоперабельных пациентов, (2) у пациентов с персистирующей или резидуальной ЛГ после ПЭА или (3) при наличии неприемлемого уровня хирургического риска перед преимуществом операции.

Двойной эндотелин в сравнении с бозентаном проходил оценку в течение более чем 16 недель у 157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/остаточной ЛГ после ПЭА; первичной конечной точкой было снижение ЛСС и повышение 6-минутной дистанции ходьбы; она достигнута не была [410]. ЛСС понимается как среднее давление в лёгочной артерии минус давление заклинивания, *делённые на минутный объём сердца*. Риоцигуат (riociguat), растворимый пероральный стимулятор гуанилатциклазы, был назначен 261 из 446 скринированных пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ — или персистирующей/остаточной ЛГ после

ПЭА — в течение 16 недель, и вёл к среднему увеличению 6-минутной дистанции на 39 метров ($p < 0,001$; первичная конечная точка) и до минимальной средней разницы в 246 дин.см.с⁻⁵ ЛСС ($p < 0,001$; вторичная конечная точка); период, прошедший до клинического ухудшения, оставался без изменений [411]. Риоцигат был одобрен для использования в лечении взрослых с персистирующей или остаточной ХТЭЛГ или неоперабельной ХТЭЛГ, чтобы улучшить толерантность к нагрузке и повысить функциональный класс по ВОЗ. Внецелевое (off-label) использование препаратов, одобренных для ПЭА, или использование риоцигата как переход к ПЭА пациентов, рассматриваемых как высокий риск ввиду плохой гемодинамики, в настоящее время не определено.

Рекомендации по ХТЭЛГ

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У выживших после ЛЭ с сохраняющейся тяжёлой одышкой следует исключать ХТЭЛГ.	IIa	C	414
Скрининг ХТЭЛГ у бессимптомных выживших после ЛЭ, на сегодняшний день, не рекомендуется.	III	C	381
Рекомендуется, чтобы всем пациентам с ХТЭЛГ проводилась междисциплинарная оценка операбельности и стратегий лечения.	I	C	391, 398, 403, 412
Пожизненное лечение антикоагулянтами рекомендуется при ХТЭЛГ.	I	C	412
Хирургическая ПЭА рекомендуется при ХТЭЛГ.	I	C	412
Риоцигат (riociguat) рекомендуется пациентам с симптоматикой, которые расценены как неоперабельные по ХТЭЛГ командой экспертов, включающей как минимум одного хирурга, опытного в ПЭА, либо имеющим персистирующую/возвратную ХТЭЛГ после хирургического лечения.	I	B	411, 412
“Внецелевое” (off-label) использование препаратов, одобренных для ЛГ, может рассматриваться для пациентов с симптоматикой, которые были расценены как неоперабельные по ХТЭЛГ командой экспертов, включающей как минимум одного хирурга, опытного в ПЭА.	IIb	B	412

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХТЭЛГ — хроническая посттромбоэмболическая лёгочная гипертензия, ЛЭ — лёгочная эмболия, ПЭА — пульмональная эндартерэктомия.

8. Особые ситуации

8.1. Беременность

ЛЭ — ведущая причина материнской смертности в развитых странах [415]. Риск ЛЭ выше в послеродовой период, в частности, после кесарева сечения. Рекомендации по ведению ВТЭ включены в Рекомендации ESC 2011г по ведению беременных с сердечно-

сосудистыми заболеваниями [416]. Данный раздел находится в соответствии с этими рекомендациями.

Беременность не изменяет клинических характеристик ЛЭ, но, так как беременные женщины нередко жалуются на нехватку дыхания, этот симптом следует интерпретировать внимательно. Артериальную кровь следует собирать в положении пациентки с поднятой верхней частью, так как парциальное давление кислорода может быть ниже в положении лёжа в третьем триместре. Данные по валидности правил клинического прогнозирования ЛЭ при беременности скудны, но недавнее ретроспективное исследование серий случаев 125 беременных, которым была выполнена КТ-ангиография, показало, что ни у одной пациентки с баллом по Wells <6 не было ЛЭ [417]. Эти данные нуждаются в подтверждении большими исследованиями.

8.1.1. Диагностика лёгочной эмболии при беременности

Экспозиция плода ионизирующему излучению — всегда проблема при подозрении ЛЭ у беременной; хотя эта сложность в значительной степени теряет значение, если учитывать риск упустить потенциально смертельное заболевание. Это, в частности, верно для пациенток с подозреваемой ЛЭ высокого риска. Более того, неправильно поставить беременной диагноз ЛЭ само по себе значит нанести вред, так как это безосновательно подвергает организм матери и плода воздействию антикоагулянтов и может повлиять на планы по родоразрешению, будущей контрацепции, тромбопрофилактике в последующие беременности. Потому новые исследования нужны для получения точных диагностических данных.

Полезность тестирования на D-димер у беременных неоднозначна. Нормальное значение D-димера имеет то же исключяющее влияние на диагноз ЛЭ у беременных, как и у других пациентов с подозрением на ЛЭ, но обнаруживается реже, так как у беременных физиологически повышаются уровни D-димера в плазме [127, 418]. Исследование серии случаев беременных с подозрением на ТГВ показало, что панель агглютинации могла бы исключить это заболевание примерно в 55% случаев с отрицательным прогностическим значением 100% [418]. В том же исследовании была попытка установить верхние уровни D-димера при беременности для ряда наиболее распространённых панелей [419]. Эти пороги требуют проспективного исследования для их валидации, а в настоящее время стандартное значение D-димера следует использовать для исключения ЛЭ. Если уровень D-димера ненормальный, диагностический поиск может продолжить КВУЗИ нижних конечностей, так как проксимальный ТГВ требует лечения антикоагулянтами и делает визуализацию органов грудной клетки излишней. При отрицательных данных КВУЗИ поиск следует продолжать.

Таблица 14

Примерный уровень поглощённого излучения при диагностических процедурах для лёгочной эмболии (с изменениями, по Bajc et al. (2009) [430] и Chunilal et al. (2009) [431])

Тест	Предполагаемая экспозиция плода (мЗв)	Предполагаемая экспозиция ткани молочной железы
Рентген грудной клетки	<0,01	0,01
Перфузионное сканирование лёгких с технецием-99m на альбумине		
Низкая доза: 40 МБк	0,11–0,20	0,28–0,50
Высокая доза: 200 МБк	0,20–0,60	1,20
Вентиляционное сканирование лёгких	0,10–0,30	<0,01
Компьютерная томографическая ангиография лёгких	0,24–0,66	10–70

Сокращение: мЗв — миллизиверт.

Доза радиации, которую получает плод во время различных диагностических тестов, показана в таблице 14. Порог опасности для плода считается равным 50 мЗв (50000 мГр) [420], и все радиологические методы должны укладываться в эту величину. Тем не менее, сцинтиграфия, когда доступна, может быть предпочтительна перед КТ, так как при ней нет экспозиции молочных желёз, как при КТ-ангиографии, что немного, но значимо снижает пожизненный риск рака молочной железы [421]. Как правило, вентиляционная сцинтиграфия не нужна, поскольку рентгенограмма грудной клетки в норме, чтобы уменьшить экспозицию радиации. Диагностическая ценность сцинтиграфии примерно 80%, с 70%-ами тестов, показывающих нормальные результаты и 5-10% — с данными, дающими высокую вероятность [422–428]. Это как минимум так же много, как и для КТ по отношению к данной специальной ситуации, из-за обычно более высокой доли сомнительных результатов КТ во время беременности [425]. Нормальное перфузионное сканирование и отрицательная КТ одинаково безопасны для исключения ЛЭ во время беременности, как показано в ряду ретроспективных исследований [427, 429].

Классическая лёгочная ангиография даёт существенно большую экспозицию плода (2,2–3,7 мЗв) и не должна использоваться при беременности [420].

8.1.2. Лечение лёгочной эмболии при беременности

Лечение ЛЭ при беременности основано на применении гепарина, поскольку он не проникает через плаценту и не обнаруживается в грудном молоке в значимых количествах. Увеличивающаяся доказательная база показывает, что НМГ безопасны при беременности [432–435], и их применение поддерживается рядом сообщений [436, 437]. Лечение должно состоять из подобранных по весу доз НМГ. Подбор по анти-Ха активности может рассматриваться у женщин с крайним весом тела или с заболеванием почек, но рутинный мониторинг обычно не предполагается [279, 436, 437]. ВМГ не противопоказан при беременности, хотя требует контроля АЧТВ и вероятно более способен

вызывать остеопороз, если используется достаточно долго. Фондапаринукс не следует использовать при беременности ввиду нехватки данных по этому поводу. АВК проникают через плаценту и ассоциированы с хорошо изученной эмбриопатией в первом триместре. Применение АВК в третьем триместре может привести к фетальному или неонатальному кровотечению, как и к отслойке плаценты. Варфарин может быть ассоциирован с аномалиями центральной нервной системы у ребёнка. Новые пероральные антикоагулянты при беременности противопоказаны.

Ведение родов требует особого внимания. Эпидуральная анестезия не может использоваться, если НМГ не были отменены хотя бы за 12 часов до родов. Лечение может быть возобновлено спустя 12–24 часа после удаления эпидурального катетера. Рекомендуется плотное взаимодействие между акушером, анестезиологом и другими специалистами.

После родов лечение гепарином можно заменить на АВК. Лечение антикоагулянтами следует продолжать не менее 6 недель после родов и с минимальным общим периодом в 3 месяца. АВК можно назначать кормящим матерям.

Опубликованные данные 28 беременных женщин, которым вводили тромболитические препараты (в основном, rtPA в дозе 100 мг в течение 2 ч) показывают, что риск осложнений для матерей сходен с таковым для общей популяции [438]. Тромболитизм нельзя использовать в перипартальный период, за исключением критических ситуаций.

Рекомендации по ЛЭ при беременности

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Подозрение на ЛЭ при беременности требует стандартного обследования валидными методами.	I	C	
Измерение D-димера может выполняться, чтобы избежать лишней лучевой экспозиции, так как его отрицательное значение имеет такую же клиническую значимость, как у небеременных пациентов.	IIb	C	418, 419

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Венозная компрессионная ультрасонография может рассматриваться, чтобы избежать ненужного облучения, так как диагноз проксимального ТГВ подтверждает ЛЭ.	IIb	C	
Перфузионная сцинтиграфия может рассматриваться как выбор исключения ЛЭ при нормальной рентгенограмме грудной клетки.	IIb	C	
КТ-ангиография может рассматриваться, если рентгенограмма грудной клетки ненормальная или сцинтиграфия недоступна.	IIa	C	
Подобранная по массе тела доза НМГ рекомендуется беременным пациенткам с ЛЭ при наличии шока или гипотонии.	I	B	432, 433

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ТГВ — тромбоз глубоких вен, НМГ — низкомолекулярный гепарин, ЛЭ — лёгочная эмболия.

8.2. Лёгочная эмболия и злокачественные новообразования

Общий риск ВТЭ у пациентов со злокачественными новообразованиями в 4 раза выше, чем в популяции [8]. Хотя большинство ЛЭ происходит у больных раком толстой кишки, лёгких и простаты, относительный риск ВТЭ самый высокий при миеломной болезни, раке головного мозга или поджелудочной железы (46-, 20- и 16-кратное увеличение в сравнении со здоровым контролем, соотв.) [439]. В стадии с наличием метастазов высокий риск ВТЭ имеют также опухоли желудка, мочевого пузыря, матки, почек и лёгкого [17].

Пациенты, получающие химиотерапию, имеют шестикратно повышенный риск ВТЭ в сравнении со здоровой популяцией [8]. Несмотря на это, профилактическое назначение антикоагулянтов рутинно не рекомендуется во время амбулаторной противоопухолевой терапии, исключая режимы лечения миеломной болезни, основанные на талидомиде и леналидомиде [440, 441]. НМГ и АВК неэффективны для предотвращения тромбозов в отношении постоянных венозных катетеров, которые используются у онкологических больных [441].

Риск ВТЭ повышается 90-кратно в первые 6 недель после хирургического лечения рака, в сравнении со здоровым контролем, и занимает второе место, уступив только риску ВТЭ после протезирования тазобедренного или коленного сустава. Важно, что риск ВТЭ после хирургии по поводу злокачественных новообразований остаётся повышенным (до 30-кратного) даже через 4-12 месяцев после операции [442]. Потому важна постоянная настороженность, поскольку на сегодняшний день рекомендуемая антикоагулянтная профилактика покрывает только первые 30 дней после вмешательства.

8.2.1. Диагностика лёгочной эмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Факт новообразования берётся в расчёт согласно правилам оценки клинической вероятности ЛЭ (Раздел 3). Отрицательный D-димер имеет такое же диагностическое значение, как и у не больных раком. С другой стороны, уровни D-димера повышаются у таких больных неспецифически. В одном исследовании, где порогом уровня D-димера было 700 мкг/л, либо использовалась зависимость от возраста величина, увеличилась доля пациентов с раком, у которых ЛЭ могла быть исключена, с 8,4% до 13% и 12%, соотв.; сопровождающие уровни ложнонегативных результатов считаются допустимыми [443]. Эта стратегия требует дальнейшей проверки.

Широкое использование КТ привело к увеличению случайно обнаруживаемых бессимптомных ЛЭ у больных злокачественными новообразованиями [444]. Их значимость, в частности, если ограничиваться сегментарными или субсегментарными артериями, неясна; однако, в свете высокого риска неблагоприятных исходов, о которых сообщается в неконтролируемых исследованиях [445-449], стратегии лечения, рекомендуемые для клинически выраженной ЛЭ, следует рассматривать и для случайных ЛЭ, обнаруживаемых при злокачественных опухолях.

8.2.2. Прогноз лёгочной эмболии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Злокачественная опухоль является фактором неблагоприятного прогноза при острой ЛЭ. В многофакторном анализе 570 пациентов с ЛЭ наличие рака утраивало 30-дневный риск смерти, шока или повторения ЛЭ [257]. В регистре RIETE пациенты с или без злокачественного новообразования имели трёхмесячную смертность от всех причин 26,4% и 4,1%, соотв. ($p < 0,001$). Среди более чем 35000 пациентов с ВТЭ злокачественное новообразование было наиболее сильным независимым предиктором смертности от всех причин и от ЛЭ [20]. Худший исход вероятен ввиду повышенного риска кровотечений во время антикоагулянтной терапии и высокого уровня рецидивов ВТЭ [450-454].

Риск рецидива ЛЭ при злокачественном новообразовании недавно оценивался в когортном исследовании 543 пациентов и был валидирован в независимой выборке 819 пациентов [453]. Предполагаемая шкала прогнозирования риска включала риск рака молочной железы (минус 1 очко), стадию I или II по TNF (tumor node metastasis) (минус 1 очко), женский пол, рак лёгкого и анамнез ВТЭ (каждое плюс 1 очко). Пациенты с суммой ≤ 0 имели сниженный риск ($\leq 4,5\%$), а при сумме > 1 имели повышенный риск ($\geq 19\%$) рецидива ВТЭ [453]. Эта шкала может помочь в индивидуальном выборе антикоагулянтного лечения.

8.2.3. Ведение пациентов с лёгочной эмболией и со злокачественными новообразованиями

При выборе антикоагулянта у пациентов со злокачественным новообразованием и острой ЛЭ, в качестве первой линии назначаются НМГ в острую фазу (исключая ЛЭ высокого риска) и продолжают первые 3–6 месяцев. Однако эта стратегия основана в основном на результатах одного исследования, в котором была показана 50%-ная редукция частоты рецидива ВТЭ без повышения риска кровотечений, если сравнивать с переходом от гепарина на АВК [376, 377]. Доказательства в отношении лечения связанной со злокачественным новообразованием ЛЭ фондапаринуксом и новыми пероральными препаратами ограничены.

Хроническое применение антикоагулянтов может состоять в отмене НМГ, переходе на АВК, либо отмене антикоагулянтов. Решения следует принимать на основе индивидуального случая после принятия во внимание противоопухолевую терапию, предполагаемый риск рецидива ВТЭ, риск кровотечения и предпочтения пациента. Периодическая переоценка отношения риск-преимущества хронического лечения антикоагулянтами — разумная стратегия.

При рецидиве ВТЭ у пациентов с раком на АВК или НМГ может применяться максимальная разрешённая доза НМГ или установление кава-фильтра [455]. Венозные фильтры следует рассматривать, когда антикоагулянты применять невозможно ввиду кровотечений; однако, в этом случае растёт риск тромбоза фильтра. На сегодня, в рандомизированном исследовании онкологических пациентов с ТГВ или ЛЭ не было показано клинических преимуществ от установки кава-фильтра в дополнение к антикоагулянтному действию фондапаринукса [456].

8.2.4. Недиагностированный рак, манифестировавший лёгочной эмболией

Примерно 10% пациентов с неспровоцированной ЛЭ будут иметь злокачественное новообразование в ближайшие 5–10 лет, в большинстве случаев, в ближайшие 1–2 года после эпизода ЛЭ [457]. Недавно Sorensen et al. показали, что рак появляется так же часто после неспровоцированной ВТЭ, как и после спровоцированной хирургическим вмешательством, но чаще — после посттравматической ВТЭ [458]. Доказательная база в пользу скрининга скрытого злокачественного новообразования после неспровоцированной ВТЭ, не даёт однозначных выводов. Di Nisio et al. рекомендуют в качестве наиболее эффективного и минимально вредного подхода к таким пациентам стратегию скрининга, включающую выполнение КТ таза и брюшной полости вместе с маммографией и цитологией мокроты [459]. Однако столь широкая стратегия не показала преимуществ по 5-летней выживаемости в сравнении с базовой

клинической оценкой [460]. Поэтому поиск скрытого рака после эпизода ВТЭ следует ограничить тщательным сбором анамнеза, осмотром, основными лабораторными данными и рентгенографией грудной клетки [461, 462].

Рекомендации по ЛЭ при злокачественных новообразованиях

Рекомендация	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Случайно обнаруженная ЛЭ у пациентов со злокачественным новообразованием ведётся так же, как клинически выраженная ЛЭ.	Ila	C	447-449, 463
Отрицательный D-димер имеют такое же исключительное диагностическое значение, как и у пациентов без злокачественных опухолей.	Ila	B	98, 443
У пациентов с ЛЭ и раком применяется подкожно НМГ в течение 3–6 месяцев в дозе по массе тела.	Ila	B	278, 376, 377
У пациентов с ЛЭ и злокачественным новообразованием рассматривается продлённая антикоагулянтная терапия (после 3–6 месяцев) на неопределённый период или до излечения рака.	Ila	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: НМГ — низкомолекулярный гепарин, ЛЭ — лёгочная эмболия.

8.3. Нетромботическая лёгочная эмболия

Различные типы клеток могут вызвать нетромботическую эмболизацию, включая адипоциты, гемопоэтические, амниотические, трофобласт и опухолевые. Кроме того, бактерии, грибы, паразиты, чужеродные материалы и газ ведут к ЛЭ. Симптомы сходны с таковыми при ВТЭ и включают одышку, тахикардию, боль в груди, кашель и иногда кровохарканье, цианоз и обморок.

Диагностика нетромботической ЛЭ может быть сложна [464]. В случае небольших частиц, микроэмболы нельзя увидеть на КТ. Существует обзор типичных данных при том или ином виде нетромботической эмболии [465]. Учитывая редкость такого состояния, клинические данные эпизодичны и ограничиваются отдельными случаями.

8.3.1. Септическая эмболия

Септическая эмболия лёгочного русла обычно связана с эндокардитом в правых отделах сердца. Факторы риска включают внутривенное введение препаратов и инфицированные катетеры или электроды кардиостимуляторов. Другие причины включают септические тромбы из миндалин, а также ярёмной, зубной и тазовой областей. Диагноз основывается на обнаружении источника септической эмболии, положительной бактериологии, рентгенографии грудной клетки или КТ после оценки клини-

ческого контекста. Хотя золотистый стафилококк является наиболее частым бактериальным патогеном, растущее число пациентов с нарушенным иммунитетом (и установленными катетерами или протезами сосудов) ведёт к росту грам-отрицательной и -положительной флоры, бактериоидов и грибов как компонентов эмболии [466]. Специальное лечение препаратами против бактерий и грибов обязательно.

8.3.2. Эмболия инородным телом

Растущее использование интервенционных техник лечения существенно повысило частоту эмболии инородными телами [467]. Примерами таких тел могут быть материалы вроде силикона, сломанные катетеры и гиды, кава-фильтры, эмболизаторы, компоненты стентов. Если возможно, инородные тела следует удалять, так как их материал может привести к тромбозу и сепсису.

8.3.3. Жировая эмболия

Эмболизация жировой тканью происходит практически у всех пациентов с переломами таза или трубчатых костей, а также при вмешательствах на эндометриальной зоне кости и установке протезов суставов. Кроме того, эмболия может быть вызвана инфузией липидных препаратов или пропופола, отбором костного мозга или внутрикостной инфузией, при серповидно-клеточной анемии, жировой болезни печени, панкреатите и после липосакции. Вовлечение лёгких связано не только с обструкцией сосудов, но также с высвобождением веществ воспалительного каскада, что объясняет развитие острого респираторного дистресс-синдрома у некоторых пациентов с жировой эмболией [468].

Классическая триада жировой эмболизации включает нарушенный статус сознания, респираторный дистресс и петехиальную сыпь, возникающие обычно через 12–36 часов после травмы или вмешательства. Шарики жира могут обнаруживаться в крови, моче, мокроте, бронхолёгочном лаваже и цереброспинальной жидкости [469]. В большинстве случаев состояние проходит само. Лечение должно быть поддерживающим. Хотя сообщается об успешном применении высоких доз метилпреднизолона у людей, наряду с положительным эффектом использования форбол миристата и сивелестата (sivelestat) у животных, нет доказательств влияния этих средств на течение заболевания [470].

8.3.4. Воздушная эмболия

Хотя воздушная эмболия может возникнуть и в артериальной, и в венозной системе, венозная распространена шире. Зачастую венозная воздушная эмболизация — это ятрогенное осложнение манипуляций с центральными венозными и гемодиализными катетерами. Смертельный объём воздуха при

инъекции равен примерно 100–500 мл [471]. Главный эффект венозной воздушной эмболии — обструкция выходного тракта ПЖ, либо обструкция лёгочных артериол смесью воздуха и фибрина. Хотя диагноз можно поставить рентгенографией или эхокардиографией, КТ считается наиболее чувствительным методом, показывая специфическую картину круглых или симметричных плотностей, локализованных вентрально у лежащего на спине пациента [465]. Лечение включает в себя поддержку кровообращения, предотвращение дальнейшего попадания газа и увеличения объёма. Пациент должен быть помещён в левое латеральное лежачее положение для предотвращения обструкции выхода из ПЖ [472]. В случае больших объёмов газа в центральном кровообращении, возможна аспирация при помощи катетера. Ингаляция 100% кислорода может способствовать уменьшению размеров пузырьков воздуха путём установления градиента диффузии, который способствует элиминации газа [471].

8.3.5. Эмболия амниотической жидкостью

Амниотическая эмболия — редкое, но очень опасное осложнение, уникальное для беременности. Примерная встречаемость, после контроля качества случаев, находится в интервале 1,9–2,5 случаев на 100000 вынашиваний [473]. Наиболее вероятный механизм состоит в том, что при родах амниотическая жидкость попадает в вены матки под давлением, либо когда плацента отслоена или травмирована вмешательством. Как следствие, лёгочные сосуды закрываются клетками и меконием, вызывая воспалительную реакцию и выделяя активные метаболиты. У большинства пациенток развиваются судороги. Некоторым ставится диагноз отёка лёгких и острого респираторного дистресс-синдрома позднее по ходу заболевания. Смертность высокая — до 21%, даже в современных когортных исследованиях [473]. Ведение поддерживающее.

8.3.6. Эмболия тканью опухоли

Лёгочные внутрисосудистые опухолевые эмболы обнаруживаются в 26% аутопсий пациентов с солидными новообразованиями, хотя диагноз редко ставится прижизненно [474]. Карцинома простаты, пищеварительной системы, печени и молочной железы — причины наиболее частые. Радиологически микроэмболия опухолью может мимикрировать под заболевания лёгких, включая пневмонию, туберкулёз, интерстициальные болезни, а также быть неотличимой от ВТЭ. Лечение должно быть направлено на основное заболевание.

9. Приложение

Национальные кардиологические общества, входящие в ESC и внёсшие вклад в процесс рецензиро-

вания Рекомендаций ESC 2014г по диагностике или лечению острой эмболии системы лёгочной артерии.

Austria, Austrian Society of Cardiology, Nika Skoro-Sajer — **Azerbaijan**, Azerbaijan Society of Cardiology, Ruslan Najafov — **Belarus**, Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva — **Belgium**, Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw — **Bosnia and Herzegovina**, Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Fahir Baraković — **Bulgaria**, Bulgarian Society of Cardiology, Mariya Tokmakova — **Croatia**, Croatian Cardiac Society, Bosko Skoric — **Czech Republic**, Czech Society of Cardiology, Richard Rokyta — **Denmark**, Danish Society of Cardiology, Morten Lock Hansen — **Estonia**, Estonian Society of Cardiology, Märt Elmet — **Finland**, Finnish Cardiac Society, Veli-Pekka Harjola — **France**, French Society of Cardiology, Guy Meyer — **Georgia**, Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrukidze — **Germany**, German Cardiac Society, Stephan Rosenkranz — **Greece**, Hellenic Cardiological Society, Aristides Androulakis — **Hungary**, Hungarian Society of Cardiology, Tamás Forster — **Italy**, Italian Federation of Cardiology, Francesco Fedele — **Kyrgyzstan**,

Kyrgyz Society of Cardiology, Talant Sooronbaev — **Latvia**, Latvian Society of Cardiology, Aija Maca — **Lithuania**, Lithuanian Society of Cardiology, Egle Ereminiene — **Malta**, Maltese Cardiac Society, Josef Micallef — **Norway**, Norwegian Society of Cardiology, Arne Andreasen — **Poland**, Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna — **Portugal**, Portuguese Society of Cardiology, Daniel Ferreira — **Romania**, Romanian Society of Cardiology, Antoniu Octavian Petris — **Russia**, Russian Society of Cardiology, Sergey Dzemeshevich — **Serbia**, Cardiology Society of Serbia, Milika Asanin — **Slovakia**, Slovak Society of Cardiology, Iveta Šímková — **Spain**, Spanish Society of Cardiology, Manuel Anguita — **Sweden**, Swedish Society of Cardiology, Christina Christersson — **The Former Yugoslav Republic of Macedonia**, Macedonian FYR Society of Cardiology, Nela Kostova — **Tunisia**, Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Hedi Baccar — **Turkey**, Turkish Society of Cardiology, Leyla Elif Sade — **Ukraine**, Ukrainian Association of Cardiology, Alexander Parkhomenko — **United Kingdom**, British Cardiovascular Society, Joanna Pepke-Zaba.

Текст “РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ ЭМБОЛИЕЙ СИСТЕМЫ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ 2014” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (УЕМС). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующие в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале.

Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНЕНИЕ ДВУХ ПОДХОДОВ К ДОЗИРОВАНИЮ ВАРФАРИНА В УСЛОВИЯХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Мищенко Л. Н.¹, Аверков О. В.^{2,3}, Гордеев И. Г.¹, Тюлькина Е. Е.^{2,3}, Павликова Е. П.^{2,3}, Левчук Н. Н.³, Плетникова И. Г.³

Цель. Сравнение двух подходов к дозированию варфарина: стандартного и с использованием клинического алгоритма.

Материал и методы. В качестве изучаемого подхода к дозированию варфарина использовалась методика, учитывающая клинические особенности больных. В группу изучаемого подхода (группу вмешательства) рандомизирован 31 человек, в группу с использованием стандартного подхода (группу контроля) — 29 человек с различными показаниями к лечению антагонистом витамина К. Целевой диапазон международного нормализованного отношения (МНО) для всех больных составлял от 2,0 до 3,0.

Результаты. Стабильного целевого МНО в обеих группах в период госпитализации удалось добиться лишь у небольшой части больных: 19,4% в группе вмешательства и 17,2% в группе контроля. Больные группы вмешательства достигли стабильного МНО в среднем к 6,8 дню, что почти в два раза быстрее больных группы контроля, которые достигли первого из последовательных целевых МНО в среднем к 12,4 дню ($p < 0,05$). Доля значений МНО выше 4,0 в группе вмешательства составила 3,6%, в группе контроля — 18,2% ($p < 0,05$). Тромбоэмболических событий (инсультов, рецидивов тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии) не было в обеих группах. В каждой группе было зарегистрировано по одному эпизоду кровотечения.

Заключение. Возможности по достижению целевого МНО, независимо от режима дозирования, в условиях стационара очень ограничены. У больных, достигших стабильного МНО в целевом диапазоне, использование клинического алгоритма для подбора дозы варфарина, позволило добиться этих значений значительно раньше, чем при использовании стандартного подхода. Частота развития избыточной гипокоагуляции при использовании клинического алгоритма меньше таковой в группе стандартного дозирования.

Ключевые слова: варфарин, подбор дозы варфарина, МНО, стабильное МНО, клинический алгоритм, стандартный подход, гипокоагуляция, новые антикоагулянты.

¹РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва; ²РУДН, Москва; ³ГКБ №15 имени О. М. Филатова, Москва, Россия.

Мищенко Л. Н. — ординатор кафедры госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Аверков О. В.* — д.м.н., зам. главного врача ГКБ №15, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Гордеев И. Г. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №1 лечебного факультета, Тюлькина Е. Е. — д.м.н., профессор, главный врач ГКБ №15, зав. кафедрой терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Павликова Е. П. — д.м.н., зам. главного врача ГКБ №15, профессор кафедры терапии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, Левчук Н. Н. — зав. клинко-диагностической лабораторией, Плетникова И. Г. — врач-кардиолог.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): oleg.averkov@gmail.com

НАК — новые антикоагулянты для приема внутрь, АВК — антагонисты витамина К, МНО — международное нормализованное отношение, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Рукопись получена 13.07.2015

Рецензия получена 15.07.2015

Принята к публикации 22.07.2015

Российский кардиологический журнал 2015, 8 (124): 111–122

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-111-122>

RANDOMIZED COMPARISON OF TWO APPROACHES TO WARFARIN DOSAGE IN CARDIOVASCULAR HOSPITAL SECTION

Mishchenko L. N.¹, Averkov O. V.^{2,3}, Gordeev I. G.¹, Tyulkin E. E.^{2,3}, Pavlikova E. P.^{2,3}, Levchuk N. N.³, Pletnikova I. G.³

Aim. To compare two approaches to warfarin dosage formulation: the standard and with the clinical algorithm.

Material and methods. As an approach to warfarin dosage, we have used the method that included clinical properties of the patients. Into the group of the studied approach (intervention group), we randomized 31 person, into the standard approach group (controls) — 29 persons with a variety of indications for vitamin K antagonists treatment. Target diapason of International Normalized Ratio (INR) for all the patients was 2,0 to 3,0.

Results. A stable target INR in both groups was reached during hospitalization just in a small part of the patients: 19,4% in intervention group and 17,2% in controls. The patients from intervention group reached stable INR by 6,8 days in average, that is almost two times faster than controls, who had their target INR by 12,4 day in average ($p < 0,05$). Part of the INR values higher than 4,0 in intervention group was 3,6%, in control group — 18,2% ($p < 0,05$). Thromboembolic events (strokes, pulmonary embolism repeats) has not developed in both groups. There was one bleeding episode in each of the groups.

Conclusion. Opportunities for targeting INR, not dependent on dosing regimen, are quite restricted in inpatient settings. The patients having reached target INR, usage of clinical algorithm of warfarin dosage helped to achieve these values much faster than in standard approach. Prevalence of excessive hypocoagulation while using the algorithm was lesser than in standard group.

Russ J Cardiol 2015, 8 (124): 111–122

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-08-111-122>

Key words: warfarin, warfain dose selection, INR, stable INR, clinical algorithm, standard approach, hypocoagulation, novel anticoagulants.

¹RNRMU n.a. N. I. Pirogov, Moscow; ²PFUR, Moscow; ³CCH №15 n.a. O. M. Filatov, Moscow, Russia.

Несмотря на активное внедрение в клиническую практику новых антикоагулянтов для приема внутрь (НАК), имеющих определённые преимущества перед антагонистами витамина К (АВК), варфарин как

основной представитель последних, не теряет своей актуальности.

Один из основных недостатков варфарина — необходимость многократной оценки свёртывания

крови для обеспечения эффективного и безопасного лечения. Важным шагом в адаптации лечения АВК к реальной практике стало использованием оценки коагуляции посредством измерения протромбинового времени и в последующем стандартизованного показателя — так называемого международного нормализованного отношения (МНО) [1, 2]. Традиционно лечение АВК начинается с фиксированной, одинаковой для большинства больных, дозы препарата. Следующие шаги сводятся к изменению этой дозы в зависимости от достигнутого уровня МНО. В качестве одного из подходов к дальнейшему совершенствованию лечения АВК перспективными представляются клинические алгоритмы подбора дозы, учитывающие определённые индивидуальные характеристики больного. Теоретически подобные алгоритмы, иногда дополняемые данными о персональных генетических особенностях фармакокинетики варфарина, должны обеспечивать более быстрое достижение целевых значений МНО, а в последующем — стабильное МНО и связанные с этим лучшую эффективность и безопасность.

Целью представленной ниже работы стало сравнение двух подходов к подбору дозы варфарина: стандартного и с использованием клинического алгоритма.

Материал и методы

Замысел исследования. Проведенное исследование было проспективным открытым рандомизированным исследованием, выполненным в пределах одного стационарного отделения городской больницы. Целью его было сравнение двух подходов к подбору дозы варфарина: стандартного и с использованием клинического алгоритма в отношении эффективности (быстроты достижения целевых значений МНО, стабильности его значений) и безопасности (выраженности гипокоагуляции, частоты кровотечений) в условиях стационара.

Пациенты и их рандомизация. Для участия в исследовании



Рис 1. Отбор пациентов.

довании отбирались пациенты, госпитализированные в кардиологическое отделение ГКБ № 15 им. О.М. Филатова г. Москвы в период с января по октябрь 2014г.

Основным критерием включения была необходимость в длительном лечении антикоагулянтом для приема внутрь. За весь период наблюдения было оценено 296 больных.

Основными поводами для госпитализации были: декомпенсация хронической сердечной недостаточности (36,5%), впервые выявленные фибрилляция или трепетание предсердий (28,4%) или их сочетание (16,5%). Среди других причин для госпитализации: очередной пароксизм фибрилляции или трепетания предсердий (6,8%), тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии (3,7%), брадисистолия на фоне синдрома слабости синусового узла (3,0%), боль в грудной клетке, которая требовала исключения коронарного генеза (2,0%), гипертонический криз (1,7%), острая сердечная недостаточность (1,3%),

Основная часть больных была госпитализирована из приёмного отделения непосредственно в кардиологическое отделение, небольшая доля больных (около 10%) переведена из блока кардиореанимации, где осуществлялись экстренное восстановление синусового ритма, исключение острого коронарного синдрома или лечение острой сердечной недостаточности.

Из отобранных 296 пациентов в исследование было включено 60, что составляет 20,3% (рис. 1).

Критериями исключения были: противопоказания к приёму антикоагулянта в виде тромбоцитопении (1,3%) или выраженного нарушения функции печени, сопровождающегося гипокоагуляцией (5,0%); предшествующая антикоагулянтная терапия (18,7%); отказ от приёма варфарина, настойчивое желание больного принимать один из новых НАК (27,5%); невозможность дальнейшего амбулаторного приёма варфарина в связи с бесперспективностью контроля за МНО ввиду тяжести соматического или особенностей интеллектуально-мнестического статусов больного (47,5%).

Средний возраст включённых в исследование пациентов составил $70 \pm 10,7$ лет. Среди больных преобладали мужчины (58,3%). Поводом для назначения варфарина были (отдельно или в сочетании друг с другом): фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, тромбоз полости левого желудочка, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии. Преобладающее число больных страдали гипертонической болезнью 2А-2Б стадии по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и II-IV функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (95%). Значительная часть паци-

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	Обе группы, n=60	Группа вмешательства, n=31	Группа контроля, n=29	Значимость различий
Возраст, годы	70,0±10,7	69,7±11,2	70,3±10,4	НЗ
Пол: мужской/женский	35/25 (58,3/41,7%)	14/17 (45,2/54,8%)	21/8 (72,4/27,6%)	З (p<0,05)
Курение	12 (20,0%)	5 (16,1%)	7 (24,1%)	НЗ
Повод для назначения варфарина				
Изолированная фибрилляция предсердий	41 (68,3%)	26 (83,9%)	15 (51,7%)	З (p<0,01)
Изолированное трепетание предсердий	4 (6,7%)	1 (3,2%)	3 (10,3%)	НЗ
Фибрилляция + трепетание предсердий (мерцание-трепетание предсердий)	5 (8,3%)	1 (3,2%)	4 (13,8%)	НЗ
Изолированный тромбоз полости левого желудочка	2 (3,3%)	1 (3,2%)	1 (3,4%)	НЗ
Трепетание предсердий + тромбозомболия ветвей лёгочной артерии	2 (3,3%)	1 (3,2%)	1 (3,4%)	НЗ
Трепетание предсердий + тромбоз глубоких вен нижних конечностей + тромбозомболия ветвей лёгочной артерии	1 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (3,4%)	НЗ
Риск развития тромбозомболических осложнений по шкале CHA ₂ DS ₂ VASc при фибрилляции, трепетании предсердий	4,5±1,7	4,6±1,8	4,4±1,6	НЗ
Коморбидность				
Ишемическая болезнь сердца	39 (65,0%)	20 (64,5%)	19 (65,5%)	НЗ
Гипертоническая болезнь	57 (95,0%)	30 (96,8%)	27 (93,1%)	НЗ
Клапанное поражение сердца (хроническая ревматическая болезнь сердца, миксоматозная трансформация створок, перенесённый инфекционный эндокардит)	4 (6,7%)	2 (6,5%)	2 (6,9%)	НЗ
Дилатационная кардиомиопатия	3 (5,0%)	1 (3,2%)	2 (6,9%)	НЗ
Хроническое лёгочное сердце (на фоне хронической обструктивной болезни лёгких, синдрома Пиквика, высокогорной лёгочной гипертензии)	6 (10,0%)	3 (9,7%)	3 (10,3%)	НЗ
Хроническая сердечная недостаточность	57 (95,0%)	30 (96,8%)	27 (93,1%)	НЗ
– стадии 2А	-23 (38,3%)	-14 (45,2%)	-9 (31,0%)	НЗ
– стадии 2Б	-34 (56,7%)	-16 (51,6%)	-18 (62,1%)	НЗ
Ожирение	24 (40,0%)	15 (48,4%)	9 (31,0%)	НЗ
– 1 степени	-11 (18,3%)	-4 (12,9%)	-7 (24,1%)	НЗ
– 2 степени	-7 (11,7%)	-6 (19,4%)	-1 (3,4%)	НЗ
– 3 степени	-6 (10,0%)	-5 (16,1%)	-1 (3,4%)	НЗ
Сахарный диабет 2 типа	13 (21,7%)	6 (19,4%)	7 (24,1%)	НЗ
Нарушение функции щитовидной железы	4 (6,7%)	2 (6,5%)	2 (6,9%)	НЗ
– Гипертиреоз	-3 (5,0%)	-1 (3,2%)	-2 (6,9%)	НЗ
– Гипотиреоз	-1 (1,7%)	-1 (3,2%)	-0 (0,0%)	НЗ
Онкопроцесс	7 (11,7%)	4 (12,9%)	3 (10,3%)	НЗ
Инфекционный процесс, потребовавший назначения антибиотиков (обострение хронического бронхита, пневмония, обострение хронического пиелонефрита, подозрение на инфекционный эндокардит, не установленный источник инфекции)	14 (23,3%)	6 (19,4%)	8 (27,6%)	НЗ
Нарушение функции почек со снижением СКФ _{MDRD} менее 60 мл/мин/1,73 м ²	24 (40,0%)	14 (45,2%)	10 (34,5%)	НЗ
Нарушение функции почек со снижением СКФ _{MDRD} менее 30 мл/мин/1,73 м ²	2 (3,3%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)	НЗ
Нарушение мозгового кровообращения в прошлом	7 (11,7%)	3 (9,7%)	4 (13,8%)	НЗ
Сопутствующая терапия, усиливающая эффекты варфарина				
Амиодарон	9 (15,0%)	3 (9,7%)	6 (20,7%)	НЗ
Антибиотики (пенициллины, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, макролиды)	15 (25,0%)	7 (22,6%)	8 (27,6%)	НЗ
Ингибитор протонной помпы (омепразол)	37 (61,7%)	19 (61,3%)	18 (62,1%)	НЗ
Аллопуринол	7 (11,7%)	3 (9,7%)	4 (13,8%)	НЗ
Нестероидные противовоспалительные препараты	(5,0%)	2 (6,5%)	1 (3,4%)	НЗ

ентов имела нарушение функции почек со снижением скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD ($СКФ_{MDRD}$) менее 60 мл/мин/1,73 м² (40%).

Распределение пациентов по группам происходило путём простой рандомизации методом конвертов с блоками "2х2". В группу изучаемого подхода (группу вмешательства) рандомизирован 31 человек, в группу с использованием стандартного подхода (группу контроля) — 29 человек. После рандомизации больного лечащему врачу предлагалось следовать определенному при распределении алгоритму.

Клиническая характеристика больных, участвовавших в сравнении, приведена в таблице 1. Значимые различия между группами наблюдались в отношении распределения пациентов по полу (в группе контроля мужчины преобладали над женщинами, в то время как в группе вмешательства число больных мужского и женского пола было приблизительно одинаковым), а также в отношении наличия у пациентов изолированной фибрилляции предсердий как повода к назначению варфарина (в группе вмешательства изолированная фибрилляция предсердий встречалась чаще).

Лекарственные формы варфарина. В ходе работы использовался препарат от двух производителей: Варфарин компании NYCOMED в дозе 2,5 мг в таблетке и Варфарекс компании GRINDEX в дозе 3 мг в таблетке. В обеих группах подбор дозы перорального антикоагулянта проходил на фоне подкожного введения нефракционированного или низкомолекулярного гепарина в лечебной дозе (до достижения МНО целевого уровня).

Определение МНО. Протромбиновое время для оценки МНО определялось в цитратной плазме больных с использованием тромбопластина на основе рекомбинантного человеческого тканевого фактора (RecombiPlasTin 2G, Instrumental Laboratory Company, США). Международный индекс чувствительности для данного реагента — 1,0.

Целевой диапазон МНО для всех больных составлял от 2,0 до 3,0.

Сравниваемые подходы. Под стандартным подходом подразумевался традиционный алгоритм, регламентируемый инструкцией к применению препарата и широко применяемый в рутинной клинической практике. При этом стандартная начальная доза варфарина составляла 5 мг или 4,5 мг в зависимости от используемой лекарственной формы препарата.

Контроль МНО осуществлялся в среднем один раз в три дня. Коррекция дозы варфарина происходила в зависимости от уровня МНО в день или на следующий день после определения МНО и подразумевала её увеличение или уменьшение на $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ таблетки, отсутствие изменений дозы или же временный пропуск в приёме препарата.

В качестве сравниваемого подхода к дозированию варфарина использовалась методика, учитывающая клинические особенности больных [3]. Формально данный метод дозирования состоял из двух алгоритмов: для определения стартовой дозы препарата и для дальнейшей коррекции дозы после получения результата МНО. Помимо достигнутого значения МНО, при расчёте необходимой дозы варфарина учитывались доза препарата, получаемая пациентом на протяжении ближайших пяти дней, необходимый целевой уровень МНО, а также следующие показатели: возраст, раса, вес, рост, курение, наличие тромбоза глубоких вен нижних конечностей и/или тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии, сопутствующего сахарного диабета, нарушения мозгового кровообращения в прошлом, приём амиодарона и флувастатина.

Формулы для расчёта необходимой дозы варфарина представлены ниже.

Стартовая доза варфарина (мг/день) определялась формулой:

$$\exp(0,613 - (0,0075 \times \text{возраст в годах}) + (0,156 \times \text{негроидная раса}) + (0,108 \times \text{курение}) + (0,425 \times \text{площадь поверхности тела в м}^2) - (0,257 \times \text{приём амиодарона}) + (0,216 \times \text{целевое МНО}) + (0,0784 \times \text{тромбоз вен нижних конечностей/тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии})).$$

В последующем доза варфарина (мг/день) рассчитывалась по формуле:

$$1/7 \times \exp((2,81602 - (0,00590 \times \text{возраст в годах}) + (0,07123 \times \text{негроидная раса}) + (0,17675 \times \text{площадь поверхности тела в м}^2) - (0,16759 \times \text{сахарный диабет}) - (0,22844 \times \text{нарушение мозгового кровообращения}) - (0,11137 \times \text{приём амиодарона}) - (0,25487 \times \text{приём флувастатина}) + (0,27815 \times \text{целевое МНО}) - (0,76679 \times \ln \text{МНО}) + (0,03471 \times \text{доза}_{-2}) + (0,03047 \times \text{доза}_{-3}) + (0,01929 \times \text{доза}_{-4})).$$

При принадлежности пациента к негроидной расе (не применялось в данном исследовании) в соответствующей графе указывается 1, к другой расе — 0. Курение, приём амиодарона, флувастатина, тромбоз вен нижних конечностей/тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии, сахарный диабет, нарушение мозгового кровообращения в прошлом кодируются как 1 при их наличии и как 0 в случае их отсутствия. Площадь поверхности тела рассчитывалась по формуле: $[(\text{вес в кг})^{0,425} \times (\text{рост в см})^{0,725}] / 139,2$. Дозой $-i$ обозначается доза, назначаемая за i дней до измерения МНО. В графу МНО вносилось значение МНО, измеренное в день или за день до коррекции дозы препарата. Целевой уровень МНО для всех пациентов был определён как 2,5.

Первый контроль МНО с коррекцией дозы варфарина осуществлялся на пятый день, в последующем — в среднем раз в три дня. С целью отслеживания возможного раннего развития гипокоагуляции

МНО (без коррекции дозы при отсутствии МНО выше 3,0) также регистрировалось на третий день приёма препарата.

Критерии оценки при сравнении двух подходов к дозированию варфарина. Оценка эффективности. За первичную конечную точку, оценивающую эффективность сравниваемых методов, было принято время достижения стабильного МНО, то есть первого из, как минимум, двух последовательных значений МНО, находящихся в целевом диапазоне. Под последовательными подразумевались значения, полученные с интервалом не менее 48 часов.

В ходе исследования оценивались следующие вторичные конечные точки эффективности:

- доля больных, у которых удалось достичь стабильного МНО — двух и более последовательных значений МНО в целевом диапазоне;
- доля больных, у которых было зарегистрировано хотя бы одно целевое значение МНО и время достижения этого значения;
- доля целевых значений МНО в течение всего периода подбора дозы варфарина, а также к 10 дню пребывания пациентов в стационаре.

Оценка безопасности сравниваемых подходов. В качестве первичной конечной точки, оценивающей безопасность, была выбрана доля значений МНО выше 4,0 в течение всего периода подбора дозы варфарина.

За вторичные конечные точки безопасности были приняты следующие показатели:

- доля значений МНО выше 4,0 к 10 дню пребывания пациентов в стационаре;
- доля значений МНО в диапазоне от 3,0 до 4,0 в течение всего периода подбора дозы варфарина, а также к 10 дню пребывания пациентов стационаре;
- частота кровотечений на фоне приёма варфарина.

Статистическая обработка данных. При оценке статистической значимости различий между группами для количественных признаков использовался критерий Стьюдента, для качественных — критерий Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса или двусторонний вариант точного критерия Фишера при небольшом числе наблюдений [4].

Результаты

Прежде чем перейти непосредственно к результатам, следует упомянуть некоторые особенности, отмеченные в ходе проведения исследования.

Используемый препарат. В обеих группах использовались две лекарственные формы варфарина (от двух производителей) в разных дозировках с одинаковой частотой: в 48% случаев — в дозировке 2,5 мг и в 52% — в дозировке 3 мг.

Используемые методики подбора дозы. В группе вмешательства некоторые детали титрации дозы пре-

парата определялись непосредственно в ходе работы, учитывая тот факт, что данный алгоритм ранее в практике учреждения не использовался.

Так, например, в процессе работы выяснилось, что в контроле МНО на третий день приёма варфарина не было необходимости: у всех пациентов группы вмешательства МНО к этому сроку было менее 1,6.

Необходимо отметить, что в ходе исследования минимальный интервал времени между последовательными значениями МНО, изначально определённый в 48 часов, пришлось уменьшить до 24 часов, то есть при регистрации одного целевого МНО следующий контроль МНО допускалось осуществлять уже на следующий день. Это было связано, прежде всего, с ограниченной длительностью пребывания больных в стационаре. В группе вмешательства доля целевых значений МНО, измеренных с интервалом в 24 часа, составила 17%, в группе контроля — 40% (различия статистически незначимы).

Отклонения от predetermined подходов. В ходе работы в обеих группах наблюдались случаи отклонения от predetermined подходов, как по медицинским показаниям, так и без убедительной на то причины. Данные больных, у которых титрация дозы происходила с отклонениями от алгоритмов, были оценены в общем числе данных, включенных в исследование.

Отклонения по медицинским показаниям. В группе контроля у одного из 29 пациентов (3%) стартовая доза варфарина была уменьшена до 3 мг по решению лечащего врача в связи с риском развития быстрой гипокоагуляции.

В обеих группах были случаи непредсказуемой гипокоагуляции с МНО равным 6,0 и выше: у 6,5% больных группы вмешательства (у 2 из 31 больных) и у 13,8% больных группы контроля (4 из 29 больных). Различия не являются статистически значимыми.

Значимое превышение целевого значения МНО, которое приводило к пропуску в приёме или отмене варфарина, для пациентов группы вмешательства являлось отклонением от алгоритма (калькулятор для расчёта необходимой дозы варфарина предлагал значительно снизить дозу препарата). У одного из таких пациентов значимое повышение МНО (более 10) привело не только к отмене приёма варфарина, но и к применению менадиона натрия бисульфита (викасола). Приём антикоагулянта с титрованием дозы согласно алгоритму был возобновлен на следующий день при значении МНО, равным 1,84. Другой пациент после снижения МНО на фоне отмены варфарина до 2,23 был переведён на приём ривароксана.

В группе вмешательства был один случай (3,2%) отклонения от алгоритма в виде пропуска в приёме

Таблица 2

Результаты исследования

Критерий	Группа вмешательства (n=31)	Группа контроля (n=29)	Значимость различий
Доля больных, у которых было зарегистрировано хотя бы одно целевое значение МНО	20 (64,5%)	22 (75,9%)	НЗ
День достижения МНО целевого уровня	7,7±2,8	9,5±4,0	НЗ
Доля больных, у которых удалось достичь стабильного МНО	6 (19,4%)	5 (17,2%)	НЗ
День достижения стабильного МНО (первичная конечная точка)	6,8±1,6	12,4±4,5	3 (p<0,05)
Доля больных, у которых подбор дозы варфарина проходил с отклонениями от алгоритмов не по медицинским показаниям	6 (19,4%)	4 (10,3%)	НЗ
Число кровотечений	1 (3,2%)	1 (3,4%)	НЗ
	Группа вмешательства (n=19)	Группа контроля (n=21)	
Оценка уровня МНО к 10 дню пребывания пациентов в стационаре			
МНО в пределах целевых значений (от 2,0 до 3,0)	6 (31,6%)	6 (28,5%)	НЗ
МНО в диапазоне от 3,0 до 4,0	4 (21,0%)	3 (14,3%)	НЗ
МНО выше 4,0	0 (0,0%)	3 (14,3%)	НЗ
МНО ниже 2,0	9 (47,4%)	9 (42,9%)	НЗ
	Группа вмешательства (n=139)	Группа контроля (n=132)	
Оценка всех зарегистрированных значений МНО			
МНО в пределах целевых значений	31 (22,3%)	34 (25,8%)	НЗ
МНО в диапазоне от 3,0 до 4,0	7 (5,0%)	14 (10,6%)	НЗ
МНО выше 4,0 (первичная конечная точка)	5 (3,6%)	24 (18,2%)	3 (p<0,01)
МНО ниже 2,0	96 (69,1%)	60 (45,4%)	3 (p<0,01)

варфарина из-за развития обширной гематомы в паховой области (после катетеризации бедренной артерии для проведения коронароангиографии), несмотря на значения МНО ниже целевых значений (1,84, 1,70). Приём варфарина был возобновлён после начала обратного развития гематомы.

Необходимость перерыва в приёме препарата при повышении МНО выше 5,0, а также при развитии любых кровотечений вне зависимости от уровня МНО, диктовалась внутренними алгоритмами учреждения.

Отклонения не по медицинским показаниям. В обеих группах были случаи отклонения от предопределённых подходов без убедительной на то причины. Например, в обеих группах наблюдалось длительное отсутствие контроля МНО и, соответственно, коррекции дозы варфарина (когда контроль МНО происходил реже, чем раз в пять дней), а также отсутствие коррекции дозы препарата при измеренном МНО или отсроченная коррекция (когда доза варфарина корректировалась позднее, чем на следующий день после определения МНО). В группе вмешательства были случаи прекращения коррекции дозы препарата посредством изучаемого алгоритма и использование в дальнейшем стандартной методики. Частным примером такого рода отклонений явилось прекращение коррекции дозы варфарина при достижении МНО целевого уровня, то есть при

целевом МНО доза варфарина оставлялась прежней, несмотря на предлагаемое алгоритмом изменение дозы (как правило, её снижение). В группе контроля наблюдалось также неоправданное увеличение дозы варфарина при достижении МНО терапевтического значения.

Доля больных, у которых подбор дозы происходил с отклонениями от алгоритмов не по медицинским показаниям, стала дополнительным показателем, который был проанализирован в ходе работы с целью оценки приверженности врачей к тому или иному методу подбора дозы препарата.

Результаты исследования. Основные результаты исследования приведены в таблице 2.

Доли больных, у которых было зарегистрировано хотя бы одно целевое значение МНО, в обеих группах были близкими: 64,5% в группе вмешательства (у 20 из 31 человека) и 75,9% в группе контроля (у 22 из 29 человек).

Первое целевое значение МНО в группе вмешательства достигалось в среднем несколько быстрее, чем в группе контроля (на 7,7 и 9,5 день, соответственно). Данные различия статистически незначимы.

Стабильного МНО в обеих группах удалось добиться лишь у небольшой части больных. Доли таких больных составили 19,4% в группе вмешательства (6 из 31 больного) и 17,2% в группе контроля

(5 из 29). Различия являются статистически незначимыми.

Больные группы вмешательства достигали стабильного МНО к 6,8 дню, то есть почти в два раза быстрее (в 1,8 раз) больных группы контроля, которые достигали первого из последовательных целевых МНО к 12,4 дню. Различие между группами по данному показателю является статистически значимым ($p < 0,05$) (рис. 2), однако ещё раз подчеркнём, что касается это только небольшого числа больных из каждой группы (больных с достигнутым стабильным МНО). Разница между группами в достижении МНО устойчивого целевого уровня составила в среднем 5,6 дней, 95% доверительный интервал составил от 1,2 до 10,0 дней.

Оценить МНО к 10 дню пребывания пациентов в стационаре удалось лишь у части больных: у 19 человек из группы вмешательства и у 21 человека из группы контроля (остальные к этому сроку были выписаны из стационара или переведены на приём НАК в преддверии выписки в связи с отсутствием оптимального уровня гипокоагуляции или настойчивым желанием пациента принимать НАК). Достоверных различий в уровне МНО между группами к 10 дню выявлено не было.

МНО в целевом диапазоне к 10 дню регистрировалось у 31,6% больных группы вмешательства и у 28,5% больных группы контроля, МНО ниже 2,0 — у 47,4% пациентов группы вмешательства и у 42,9% пациентов группы контроля. Доля больных группы вмешательства, у которых МНО к 10 дню находилось в диапазоне от 3,0 до 4,0, составила 21,0%, аналогичная доля больных группы контроля — 14,3%. Значений выше 4,0 к 10 дню у пациентов группы вмешательства зарегистрировано не было, в группе контроля доля больных с МНО выше 4,0 составила 14,3%.

За время исследования всего было зарегистрировано 139 значений МНО в группе вмешательства и 132 в группе контроля. Результаты оценки всех зарегистрированных значений МНО проиллюстрированы на рисунке 3.

Доли целевых значений МНО в обеих группах оказались невысокими: 22,3% в группе вмешательства и 25,8% в группе контроля. Значимых различий между группами по данному показателю не выявлено. МНО в диапазоне от 3,0 до 4,0 регистрировалось в группе контроля по сравнению с группой вмешательства в 2 раза чаще: в 5,0% случаев в группе контроля и в 10,6% случаев в группе вмешательства. Различие не является статистически значимым, тогда как количество значений МНО выше 4,0 в группе контроля значительно превышало (в 5,1 раз, $p < 0,01$) аналогичный показатель в группе вмешательства. Доля значений МНО выше 4,0 в группе вмешательства составила 3,6%, в группе контроля — 18,2% (рис. 4). Соответственно, в группе вмеша-

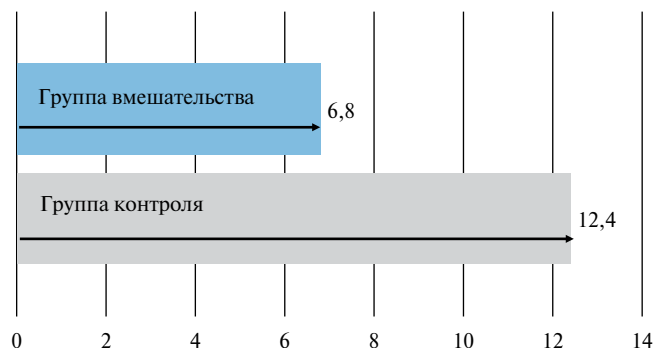


Рис. 2. Среднее время достижения стабильного МНО (дни).

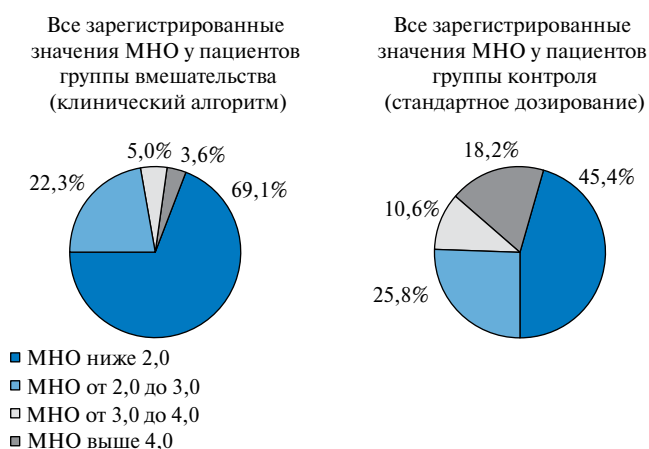


Рис. 3. Оценка всех зарегистрированных значений МНО.

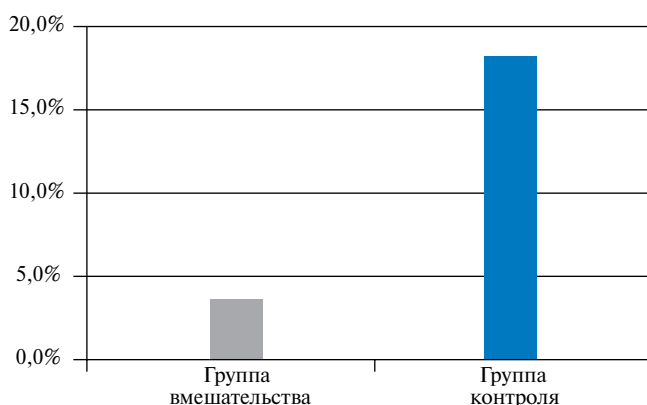


Рис. 4. Доли значений МНО выше 4,0 за весь период наблюдения в группе вмешательства (использован клинически алгоритм) и группе контроля (использовано стандартное дозирование).

ства чаще регистрировались значения МНО ниже целевого уровня: 69,1% значений МНО в группе вмешательства и 45,4% в группе контроля оказались меньше 2,0 (различия статистически значимы, $p < 0,01$).

Достоверных различий в частоте случившихся кровотечений выявлено не было. В каждой группе было зарегистрировано по одному эпизоду кровоте-

чения. В группе вмешательства кровотечение было представлено обширной гематомой в паховой области после проведения коронароангиографии, несмотря на низкие значения МНО (1,84, 1,70), что потребовало пропуска в приёме варфарина. У пациентки в группе контроля развилось желудочно-кишечное кровотечение (из полипов двенадцатиперстной кишки) на фоне высокого значения МНО (4,61), что потребовало отмены антикоагулянта, проведения эндоскопического гемостаза, гемотрансфузий в условиях реанимационного отделения.

У одного пациента из группы контроля варфарин пришлось отменить из-за находок эзофагогастродуоденоскопии (опухоль пищевода с изъязвлением слизистой), несмотря на отсутствие признаков кровотечения, но в связи с его высоким риском (МНО перед отменой препарата составляло 4,07).

Клинически незначимые мелкие гематомы в местах забора крови, а также в местах внутривенных и подкожных инъекций, присутствующие у абсолютного большинства больных в обеих группах, не учитывались.

Тромбоземболических событий (инсультов, рецидивов тромбоэмболии ветвей лёгочной артерии) не было зарегистрировано ни у кого из пациентов обеих групп.

Доли больных, у которых подбор дозы варфарина происходил с отклонениями от алгоритмов не по медицинским показаниям, составили 19,4% в группе вмешательства (у 6 из 31 пациента) и 10,3% в группе контроля (у 4 из 29 пациентов). Различия не являются статистически значимыми.

Длительное отсутствие контроля МНО и коррекции дозы варфарина наблюдалось у двух пациентов группы вмешательства и у трёх пациентов группы контроля. Отсутствие коррекции дозы препарата при измеренном МНО или отсроченная коррекция имели место у двух больных из группы вмешательства и четырёх больных из группы контроля. У одного из таких пациентов в группе контроля отсутствие своевременного изменения дозы варфарина в совокупности с выявленным нарушением функции печени (холинэстераза сывороточная 3200 Е/л, холестерин общий 1,9 ммоль, билирубин общий 43 мкмоль/л, билирубин прямой 24 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 1055 Е/л, аспарагинтрансфераза 3453 Е/л, лактадегидрогеназа 415 Е/л) привело к выраженной гипокоагуляции (повышению МНО до 8,37). Было принято решение об отмене варфарина и назначении этому больному ацетилсалициловой кислоты. У четырёх пациентов в группе вмешательства были случаи прекращения коррекции дозы препарата посредством изучаемого алгоритма и использование в дальнейшем стандартной методики, у трёх из них коррекция дозы варфарина прекращалась при достижении МНО целевого уровня. У одного пациента

в группе контроля было допущено неоправданное увеличение дозы варфарина в ответ на целевое значение МНО.

Средняя длительность госпитализации больных обеих групп варьировала от 10 до 36 дней (от 11 до 28 дней в группе вмешательства и от 10 до 36 дней в группе контроля) и составляла в среднем 16,6 дней (16,0 дней в группе вмешательства и 17,3 дней в группе контроля).

Время подбора дозы варфарина в обеих группах колебалось от 5 до 27 дней (от 5 до 20 дней в группе вмешательства и от 6 до 27 дней в группе контроля) и в среднем составляло 12,0 дней (11,0 дней в группе вмешательства и 13,0 в группе контроля).

Общая доля больных, переведённых на НАК, составила 36,7% (38,7% в группе вмешательства и 34,5% в группе контроля), один пациент группы контроля (1,7% от всех включённых больных) был переведён на приём ацетилсалициловой кислоты, у двух пациентов группы контроля (3,4% от всех включённых больных) варфарин был отменён в связи с кровотечением или его высоким риском.

Обсуждение

В настоящее время все больше больных, нуждающихся в антикоагулянте для приема внутрь, а также их врачей, отдаёт предпочтение НАК, что во многом связано с отсутствием необходимости контроля за свёртываемостью крови при их использовании. Это подтверждается, в том числе, и результатами нашей работы. Из 296 отобранных больных включить в исследование удалось лишь одну пятую часть (20,1%). Основные причины для исключения пациентов были связаны с нежеланием пациентов принимать варфарин или с ожидаемой невозможностью контроля МНО после выписки из стационара. Препаратами выбора для таких больных были НАК. Часть включённых в исследование пациентов была также переведена на НАК в преддверии выписки в связи с отсутствием оптимального уровня гипокоагуляции или желанием пациента принимать НАК амбулаторно — общая доля таких больных в обеих группах составила 36,7%.

Однако есть ряд причин, ограничивающих приём НАК. Во-первых, при некоторых состояниях возможность использования НАК не изучена или же доказана их неэффективность при сравнении с варфарином (“клапанная” фибрилляция предсердий, протезированные клапаны сердца, тромбоз полостей сердца, наследственные нарушения гемостаза, антифосфолипидный синдром, первичная лёгочная гипертензия и др.). Во-вторых, возможность применения НАК серьезно ограничена у больных с тяжелым нарушением функции почек. Дополнительным фактором, лимитирующим использование НАК, является их высокая стоимость.

Поэтому быстрый подбор дозы варфарина остаётся важной проблемой, а поиски удачного алгоритма подбора дозы АВК и изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность больных к ним, продолжаются.

На сайте с интернет адресом <http://www.warfarindosing.org/> приведён алгоритм, предложенный Gage B. F. et al., позволяющий рассчитать стартовую и поддерживающую дозы варфарина с учетом ряда демографических/соматических показателей и сопутствующего лечения. В полном виде (при наличии данных генетического тестирования) этот алгоритм может быть дополнен результатами индивидуального генотипирования по CYP2C9 и VKORC1 (фермент биотрансформации варфарина и молекула-мишень для АВК) [5].

Анализ работ с применением варфарина, проведённых в мире и в РФ за последние десятилетия [5-10], в том числе проспективных рандомизированных исследований [11-13], целью которых было сравнение фармакогенетического подхода к подбору дозы препарата со стандартным подходом или методом с использованием клинического алгоритма, позволил предположить, что использование генетического маркирования перед началом лечения может сократить длительность подбора эффективной дозы препарата и повысить безопасность лечения.

Среди последних работ по изучению различных подходов к дозированию варфарина было завершённое в 2013г международное (Великобритания, Швеция) исследование EU-PACT. В нём фармакогенетический подход к подбору дозы варфарина сравнивался со стандартной методикой. В ходе исследования было показано, что генотипирование перед началом лечения антикоагулянтном способствовало повышению эффективности и безопасности терапии [14]. К таким же выводам в 2013 году пришли российские учёные, проводившие исследование ВАРФАГЕН, в котором также сравнивались фармакогенетический и стандартный подход к подбору дозы варфарина [15].

Между тем, в этом же году стали известны результаты исследования COAG, выполненного в США, в котором сравнивался алгоритм, основанный на клинических особенностях пациентов, с алгоритмом, учитывающим, помимо клинических особенностей, результаты индивидуального генотипирования. В ходе исследования преимущество подхода с генотипированием не выявлено. Более того, у представителей негроидной расы подход с использованием только клинических особенностей оказался более эффективным, чем методика, использующая результаты генотипирования в дополнение к клиническим данным [3].

Вышесказанное позволило предположить, что использование методики, основанной на клиниче-

ских особенностях больных, как минимум не уступающей фармакогенетическому подходу, может оказаться лучше в отношении эффективности и безопасности стандартного метода, который, в свою очередь, проиграл подходу с использованием генетического маркирования.

Найти работы, непосредственно сравнивающие стандартную методику с методом, учитывающим клинические особенности пациентов без использования генетической информации, нам не удалось. И с целью сравнения двух этих подходов было решено провести настоящее исследование.

В качестве методики, учитывающей клинические особенности больных, были выбраны алгоритмы, которые применялись в вышеупомянутом исследовании COAG. В отличие от данного исследования, в котором алгоритмы использовались только в начале подбора дозы, а именно — в первые пять дней лечения (в последующем доза менялась согласно стандартной методике), в нашей работе алгоритмы использовались на протяжении всего времени приёма варфарина в стационаре.

Результаты работы оказались разочаровывающими. Во-первых, доля больных, у которых удалось достичь стабильного МНО (то есть как минимум двух последовательных целевых значений МНО) в период госпитализации при любом из сравниваемых подходов, оказалась удручающе низка: 17,2% в группе вмешательства и 19,4% в группе контроля.

Во-вторых, доля целевых значений МНО в течение всего времени подбора дозы препарата, оказалось также небольшой: 22,0% в группе вмешательства и 25,6% в группе контроля. Это значительно меньше цифр, полученных в других работах. Например, в исследовании EU-PACT данный показатель составлял 67% и 60% в разных группах [14], в исследовании CoumaGen-II — 69% и 58% [13], в исследовании COAG — 45% в обеих группах [3]. В крупных клинических исследованиях, в которых варфарин сравнивался с НАК, таких как RELY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, доли целевых значений МНО составили 64% [16], 55% [17] и 62% [18], соответственно. Однако все эти работы анализировали МНО за длительный период, а не за период госпитализации.

Причина такой небольшой доли целевых МНО и небольшого количества пациентов, достигших стабильного МНО, в первую очередь связана со сравнительно непродолжительным периодом наблюдения пациентов в стационаре. Время подбора дозы варфарина в обеих группах составляло 12,0 дней (11,0 дней в группе вмешательства и 13,0 в группе контроля), что существенно меньше времени, предусмотренного для подбора дозы варфарина, в крупных клинических исследованиях. Например, в исследовании COAG время подбора дозы варфарина было одинаково для всех пациентов и составляло 28 дней [3], в исследова-

нии EU-PACT — 84 дня [14], в исследовании ROCKET-AF проанализирован период почти в 2 года (588 дней) [16]. Для сравнения, в небольшом исследовании MARSCHFIELD, в котором время наблюдения было также невелико (14 дней), доля целевых значений МНО в обеих группах хотя и превышают аналогичные показатели в нашей работе, однако оказались также невелики — 29% в группе фармакокинетического подхода и 30% — в группе клинического подхода [12].

Небольшие доли целевых значений МНО и пациентов, достигших стабильного МНО, могут быть связаны с особенностями включённых в исследование больных. Большинство наших пациентов имели много сопутствующих заболеваний и нуждались в приёме различных сопутствующих препаратов. Так, преобладающее число больных (95%) страдало хронической сердечной недостаточностью, большинство из них (60%) имело застойные явления по обоим кругам кровообращения; значительная часть пациентов (40%) имела нарушение функции почек со снижением СКФ_{MDRD} менее 60 мл/мин/1,73м². Сердечная недостаточность и нарушенная функция почек являются сильными независимыми предикторами низкой вероятности успешного подбора дозы АВК [19,20]. Кроме того, 25% больных в ходе исследования нуждались в приёме одного или нескольких антибиотиков, использование которых могло сказаться на результатах подбора дозы варфарина.

Судя по результатам, полученными нами, можно сделать вывод о том, что задача добиться стабильного МНО у большинства больных, получающих варфарин в стационаре *de novo* (в сроки, отводимые действующими требованиями по длительности госпитализации), оказывается недостижимой. Цель оказывается все менее реалистичной в условиях настойчивых требований по сокращению длительности госпитализации. В целом идея подбора дозы АВК в условиях стационара достаточно спорна. С одной стороны, стационар — место, где можно сравнительно легко организовать частое определение МНО и сопутствующее использование гепаринов, обязательное на начальном этапе использования АВК. С другой стороны — стационар не позволяет полноценно оценить возможность больного следовать предписанному лечению (так называемую “комплаентность”), а неизбежные различия в питании в условиях стационара и дома несут в себе угрозу потери контроля и необходимость частого определения МНО после выписки из стационара. Все эти противоречия заставляют лишний раз вспомнить о том, что альтернативой АВК являются НАК, не требующие контроля МНО, подбора дозы и допускающие выписку больного фактически в день назначения препарата.

Тем не менее, в случае принятия решения о подборе дозы АВК в стационаре стоит задуматься о возможности использования альтернативного метода

дозирования препарата. Так, изучаемый нами подход (с использованием индивидуальных данных больного) обладает некоторыми преимуществами перед общепринятым стандартным методом.

Например, несмотря на то, что лишь небольшая доля больных в обеих группах нашего исследования достигала стабильного МНО, у тех больных, кто достиг этой конечной точки, в группе вмешательства это случилось достаточно быстро — в среднем на 7 день и существенно раньше, чем у подобных больных из группы контроля: первое из, как минимум, двух последовательных значений МНО в целевом диапазоне зарегистрировано в среднем на 12 день. Для сравнения, в уже упомянутом исследовании EU-PACT среднее время достижения первого из двух последовательных целевых МНО в группе генотипирования составило 21 день, в группе стандартного подхода — 29 дней [14]. Больные, включённые в российское исследование ВАРФАГЕН достигали стабильного МНО на 12,3 день в фармакокинетической группе и на 19,7 день — в стандартной группе [15].

Более быстрое достижение стабильного МНО — первое выявленное в ходе нашей работы преимущество клинического алгоритма перед стандартным подходом.

Вторым преимуществом клинического алгоритма перед стандартным подходом является значительно меньшее число значений МНО выше 4,0, что позволяет формально ожидать большей безопасности при сравнении со стандартным подходом. В группе вмешательства доля значений МНО выше 4,0 составила всего 3,5%, что существенно меньше не только доли таких значений МНО в группе контроля (18,0%) в нашей работе, но и аналогичного показателя в других исследованиях. Так, в исследовании EU-PACT МНО выше 4,0 регистрировалось в 27,0% случаев при использовании фармакогенетического подхода и в 36,6% при использовании стандартного подхода [14], в исследовании ВАРФАГЕН — в 11,0% и 30,9%, соответственно [15]. В исследовании SOAG доля МНО выше 4,0 для подхода с использованием клинического алгоритма составила 19,5%, для него же, дополненного генетическим маркированием — 18,4% [3].

Очевидные ограничения данной работы. Как уже было отмечено выше, одним из недостатков работы явился короткий и к тому же неодинаковый для всех больных период времени, отведенный на подбор дозы варфарина. К сожалению, учитывая нынешнюю тенденцию к сокращению “койко-дней” в стационарах, этого недостаток неизбежен.

С ограниченной по времени возможностью пребывания больных в стационаре связан ещё один явный недостаток исследования, а именно — вынужденное укорочение интервала времени между последовательными определениями МНО с изначально запланированных 48 до 24 часов.

С этой точки зрения оценка альтернативного дозирования АВК в амбулаторных условиях представляется более перспективной. Но, к сожалению, во многих странах, в том числе и в нашей, контроль МНО на амбулаторном этапе, тем более с высокой частотой, связан с очевидными сложностями и представляется малореальным.

Среди других недостатков исследования: небольшое число включенных больных, различия сравниваемых групп в исходных характеристиках (в первую очередь по половому составу), допущенные в обеих группах отклонения от сравниваемых алгоритмов.

Ограничения изучавшегося клинического алгоритма. Необходимо ещё раз отметить, что, несмотря на то, что в группе вмешательства больные быстрее достигали стабильного МНО, чем больные группы контроля, доли достигших стабильного МНО пациентов были не только очень небольшими, но и приблизительно одинаковыми в обеих группах, так же, как и общее число целевых значений МНО. А с учётом большего количества значений МНО выше целевых цифр в группе контроля, закономерно, что в группе вмешательства доля значений МНО ниже целевого уровня значительно превышала таковую в группе контроля. Это, с одной стороны, позволяет судить о большей безопасности изучаемого метода, с другой стороны, не может не ставить под вопрос его эффективность.

К тому же, несмотря на то, что отклонения от предопределённых подходов наблюдались в обеих группах со сходной частотой, расчёт необходимой дозы варфарина с помощью клинического алгоритма сопряжён с рядом технических трудностей и требует от врачей дополнительных временных затрат, что может быть препятствием на пути внедрения алгоритма в ежедневную клиническую практику. Именно это привело к прекращению титрации дозы варфарина у ряда больных согласно алгоритму и переходу на стандартный метод, который оказывается для врачей привычнее и проще в использовании.

По сути можно сказать, что работа была посвящена изучению не клинического алгоритма как такового, а возможности использовать его в реальной клинической практике. Для пренебрежения врачами техническими и связанными с ними временными затратами при использовании алгоритма необходимо наличие неоспоримых преимуществ предлагаемого альтернативного метода дозирования препарата. Выявленные же преимущества клинического алгоритма в процессе нашей работы оказались, к сожалению, достаточно скромными.

Заключение

Из общей популяции больных стационара, нуждающихся в приёме антикоагулянта для приема

внутри, включить в исследование по сравнению двух подходов к дозированию варфарина удалось лишь небольшую часть (20%). Основным поводом для “невключения” больных были предполагаемые трудности с контролем за МНО после выписки из стационара.

Из включённых в исследование больных лишь у небольшой доли в каждой группе удалось достичь двух и более последовательных целевых значений МНО (19,4% в группе вмешательства и 17,2% в группе контроля). Доля целевых значений МНО в общем числе определений этого показателя в обеих группах оказалась невелика (22,0% в группе вмешательства и 25,6% в группе контроля).

В измерении МНО на третий день подбора дозы варфарина при использовании клинического алгоритма нет необходимости, у всех пациентов из группы вмешательства МНО на третий день было менее 1,6 (у пациентов группы контроля МНО к этому сроку варьировало от 0,9 до 2,4).

У больных, достигших стабильного МНО в целевом диапазоне, использование клинического алгоритма для подбора дозы варфарина, позволило добиться этих значений значительно раньше, чем при использовании стандартного подхода к дозированию варфарина.

Частота развития избыточной гипокоагуляции (определённой как повышение МНО до 4,0 и более) при использовании клинического алгоритма была меньше таковой в группе контроля (3,6% и 18,2%, соответственно).

Ограниченное число больных, подходящих для антикоагулянтной терапии варфарином, небольшая доля больных с достижением необходимо уровня гипокоагуляции в стационаре при использовании любого из сравниваемых подходов к подбору дозы заставляют искать альтернативу АВК в обсуждаемой ситуации. Наиболее очевидная альтернатива — применение одного из НАК. Ответственное использование ривароксабана, дабигатрана или апиксабана (с учетом показаний и противопоказаний), позволяет не озадачиваться подбором дозы и выписывать больных в кратчайшие сроки.

Проведённая нами работа даёт основания полагать, что клинический алгоритм, не смотря на скромность выявленных преимуществ, представляется неплохой альтернативой рутинному методу титрации дозы препарата и надеяться, что он может хоть немного облегчить серьёзную проблему быстрого и безопасного подбора дозы варфарина. Окончательно судить о клинических преимуществах данного алгоритма возможно только по результатам многоцентрового, в идеале — ослеплённого, исследования с включением нескольких тысяч больных.

Литература

1. Poller L. International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *Thromb Haemost*, 2004 Jun, 2 (6): 849-60.
2. Kirkwood TB. Calibration of reference thromboplastins and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*, 1983 Jun 28, 49 (3): 238-44.
3. Kimmel SE, French B, Kasner SE, et al. A Pharmacogenetic versus a Clinical Algorithm for Warfarin Dosing. *N Engl J Med*, 2013 Dec 12, 369 (24): 2283-93.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Практика, Москва, 1999.
5. Gage BF, Eby C, Johnson JA, et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin. *Clin Pharmacol Ther*, 2008; 84 (3): 326-31.
6. Klein TE, Altman RB, et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med*, 2009; 360 (8): 753-64.
7. Takeuchi F, McGinnis R, Bourgeois S, et al. A genome-wide association study confirms VKORC1, CYP2C9, and CYP4F2 as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet*, 2009; 5 (3): e1000433.
8. Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, et al. The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. *Blood*, 2009; 113 (4): 784-92.
9. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study) *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55 (25): 2804-12.
10. Gong H, Tirona RG, Schwarz UI, et al. Prospective evaluation of a pharmacogenetics-guided warfarin loading and maintenance dose regimen for initiation of therapy. *Blood*, 2011; 118 (11): 3163-71.
11. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation*, 2007; 116 (22): 2563-70.
12. Burmester JK, Berg RL, Yale SH, et al. A randomized controlled trial of genotype-based Coumadin initiation. *Genet Med*, 2011; 13 (6): 509-18.
13. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, 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.
14. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med*, 2013; 369 (24): 2294-303.
15. Kropacheva ES, Borovkov NN, Vavilova TV, et al. The rapid saturation of warfarin as a predictor of development of excessive anticoagulation. Modernization of the algorithm of selection of the dose of warfarin. *Atherothrombosis* 2015; 1: 75-86. Russian (Кропачева Е. С., Боровков Н. Н., Вавилова Т. В. и соавт. Быстрые темпы насыщения варфарином — предиктор развития чрезмерной гипокоагуляции. Модернизация алгоритма подбора дозы варфарина. *Атеротромбоз* 2015; 1: 75-86).
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009; 361 (12): 1139-51.
17. Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*, 2013; 2: e000067.
18. Al-Khatib ML, Thomas L, Wallentin L, et al. Outcomes of apixaban vs. warfarin by type and duration of atrial fibrillation: results from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2464-71.
19. Rose AJ, Hylek EM, Ozonoff A, et al. Patient characteristics associated with oral anticoagulation control: results of the Veterans Affairs Study to Improve Anticoagulation (VARIA). *Thromb Haemost*, 2010, 8: 2182-91.
20. Abumuaileq R R-Y, Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, et al. Evaluation of SAME-TT2R2 risk score for predicting the quality of anticoagulation control in a real-world cohort of patients with non-valvular atrial fibrillation on vitamin-K antagonists. *Europace*, 2015, 17 (5): 711-17.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Приглашаем Вас на сайт издательства журнала — www.rosocardio.ru

Вашему вниманию мы можем предложить много новой и интересной информации:

ПЛАН РАБОТЫ “РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА” В 2015 ГОДУ

№ вы- пуска	Тема	Дополнительные материалы	Ответственный редактор
1	Острые и хронические формы ИБС	Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика Российские рекомендации	Карпов Ростислав Сергеевич
2	Интервенционная кардиология и кардиохирургия	Рекомендации по реваскуляризации миокарда 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)	Алекян Баграт Гегамович
3	Атеротромбоз. ТЭЛА. Неотложная кардиология		Панченко Елизавета Павловна
4	Артериальная гипертензия. Метаболический синдром		Чумакова Галина Александровна
5	Миокардиты, клапанные и некоронарогенные заболевания	Рекомендации по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC)	Дземешкевич Сергей Леонидович
6	Профилактика и эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний		Бойцов Сергей Анатольевич
7	Клапанная болезнь сердца. Соединительнотканые дисплазии	Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC)	Земцовский Эдуард Вениаминович, Гордеев Михаил Леонидович
8	Прогнозирование и профилактика кардиальных осложнений	Рекомендации по определению и ведению сердечно-сосудистых заболеваний при внесердечных хирургических вмешательствах 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) Рекомендации по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS)	Щукин Юрий Владимирович, Дупляков Дмитрий Викторович
9	КОНГРЕСС	Избранные статьи Team approach	Таратухин Евгений Олегович
10	Генетика и фармакогенетика сердечно-сосудистых заболеваний		Затейщиков Дмитрий Александрович и Сычев Дмитрий Алексеевич
11	Аритмии		Лебедев Дмитрий Сергеевич
12	Визуализация. Функциональная диагностика		Васюк Юрий Александрович

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ 2015

Самая низкая стоимость подписки и удобное оформление:

1. Анкета читателя заполняется на сайте и автоматически отсылается.
2. Распечатывается готовый и заполненный бланк для оплаты.

Стоимость электронной версии:

Журнал	Цена подписки на 2015 год	Способ оформления
Российский кардиологический журнал	1050,00 руб.	Выберите способ оплаты
Кардиоваскулярная терапия и профилактика	600,00 руб.	☐ Наличными в отделении Сбербанка
Полный комплект подписки на Российский кардиологический журнал (12 номеров), журнал Кардиоваскулярная терапия и профилактика (6 номеров)	1800,00 руб.	☐ Электронным платежом через ROBOKASSA (Visa, Mastercard, мобильным телефоном- МТС, Мегафон, Билайн, всеми электронными валютами, наличными через сеть терминалов, через интернет-банки и другими способами)

<http://www.rosocardio.ru/ru/subscription.html>



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



22-25 сентября 2015 года
Москва

Ленинский пр., д.32А
(Российская академия наук) ★

