

Діагностика та інтенсивна терапія тромбоемболії легеневої артерії

І.П. Шлапак, М.В. Бондар, М.М. Пилипенко та ін. Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Проблема тромбоемболічних ускладнень залишається актуальною для сучасної медицини. Незважаючи на досягнення фармакології та інтенсивної терапії, летальність в результаті виникнення тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) в клініках розвинутих країн досягає 50%. ТЕЛА є причиною смерті в 5% випадків після загальнохірургічних втручань і в 23,7% — після ортопедичних операцій [1, 14]. Основні фактори, що зумовлюють виникнення ТЕЛА: тромбоз глибоких вен нижніх кінцівок і тазу, стан після оперативних втручань (головним чином на органах черевної порожнини і тазу), тривала іммобілізація (особливо у осіб похилого віку), попередні серцево-судинні захворювання з розвитком хронічної недостатності кровообігу, злаякісні новоутворення, вагітність і пологи, нефротичний синдром [4]. Можливі джерела ТЕЛА:

- ілеокавальний венозний сегмент (66,1%);
- підколінно-стегновий сегмент (27,6%);
- система верхньої порожнистої вени (0,3%);
- праві відділи серця (0,6% випадків).

В 5,4% випадків джерело ТЕЛА встановити не вдається [15].

Патофізіологічні механізми ТЕЛА зумовлені механічною обтурацією артеріального судинного русла легень з одночасною легеневою вазоконстрикцією і бронхоконстрикцією, які розвиваються в результаті вивільнення із тромбоцитів, тучних і плазматичних клітин серотоніну, гістаміну, кінінів та інших вазоактивних поліпептидів. Підвищення опору в дихальних шляхах може бути частково зумовлене зниженням парціальної напруги двоокису вуглецю в артеріальній крові, що є патогенетичною ознакою ТЕЛА. Інші патофізіологічні зміни в разі ТЕЛА: підвищення хвилинної вентиляції легень; ателектазування і накопичення води в легеневій тканині, зниження комплаєнсу і життєвої ємності легень, зниження загальної ємності легень за рахунок обструкції легеневих капілярів, зниження легеневого капілярного кровотоку, порушення вентиляційно-перфузійного співвідношення, збільшення внутрішньолегеневого шунтування зі збільшенням ділянок гіпоперфузії та гіповентиляції, що призводить до критичного зниження парціальної напруги кисню в артеріальній крові. У хворих з ТЕЛА без супутньої серцево-легеневої патології тиск у легеневій артерії (ЛА) підвищується у разі обструкції 25% і більше легеневих судин, але у деяких пацієнтів це підвищення може спостерігатися при обструкції 20% і менше. Клінічно значимою легенева гіпертензія стає у разі обструкції 50% легеневих судин, а шок виникає у випадках оклюзії 70% гілок легеневого артеріального стовбура. Середній тиск в ЛА у хворих з ТЕЛА без супутньої серцево-легеневої патології становить 40–45 мм рт.ст. Якщо тиск в ЛА перевищує цей рівень, спостерігаються ознаки недостатності правого шлуночка, що проявляються підвищенням тиску в правому передсерді, розширенням правого шлуночка, зниженням фракції викиду і зниженням серцевого індексу нижче 2,5 л/хв/м².

У пацієнтів із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи (особливо з мітральним стенозом або лівошлуночковою недостатністю) середній тиск в ЛА може бути 60 мм рт.ст. і вище, в такому випадку цей показник вже не буде корелювати зі ступенем обструкції легеневого артеріального русла. У випадках незарощення овального отвору (між лівим і правим передсерддями) ТЕЛА у цієї категорії хворих може супроводжуватися «парадоксальною» емболізацією артеріальних судин центральної нервової системи (ЦНС), що проявляється вогнищевою неврологічною симптоматикою [9]. Якщо ТЕЛА передували серцево-легеневі захворювання, які супроводжувалися дихальною недостатністю і

легеневою гіпертензією, то навіть невеликі емболи, що викликали порушення перфузії 1–2 легених сегментів, можуть спричинити тяжкі порушення гемодинаміки з розвитком гіперперфузії тканин, коронарної недостатності та шоку.

Часто навіть часткове розчинення тромбу, яке супроводжується відносно невеликим зменшенням обструкції легених артеріальних судин, здатне суттєво покращити стан хворих. Тому важливим моментом є рання діагностика ТЕЛА з метою якомога більш раннього початку антикоагулянтної або тромболітичної етіотропної терапії. Складність діагностики ТЕЛА зумовлюється раптовим неочікуваним стрімким початком даного захворювання з блискавичним розвитком термінального стану, зумовленого критичною артеріальною гіпоксемією, що вимагає встановлення діагнозу і початку етіотропної терапії протягом лічених хвилин.

Традиційно **діагностика** ТЕЛА у відділеннях інтенсивної терапії ЛПЗ України базується на клінічній симптоматиці, ЕКГ-діагностиці, рентгендіагностиці, результатах ЕХО-кардіоскопії, доплерографії проксимальних вен нижніх кінцівок, ангіопульмонографії (в спеціалізованих кардіохірургічних центрах). Діагностика ТЕЛА за кордоном включає доплерографію проксимальних вен нижніх кінцівок, спіральну комп'ютерну ангіографію, радіонуклідне дослідження легень (сцинтиграфію легень), ангіографію легених судин, комп'ютерну томографію на двох рівнях енергії з оцінкою легеневого об'єму крові [9].

Класичними **клінічними ознаками** масивної ТЕЛА вважають:

- ціаноз верхньої половини тулуба і обличчя, акроціаноз;
- набухання шийних вен;
- збільшення печінки;
- виражена задишка в стані спокою;
- біль за грудниною без ішемічної хвороби серця в анамнезі.

Цей симптомокомплекс зустрічається в 16–35% випадків масивної ТЕЛА.

Крім вищеперерахованих клінічних симптомів ТЕЛА, можуть зустрічатися такі:

- біль у грудній клітці, відчуття тривоги, страху;
- кашель, кровохаркання,
- втрата свідомості;
- флебіт;
- тахіпное, тахікардія більше 100/хв;
- акцент другого тону над легеневою артерією;
- хрипи в легенях, шум тертя плеври;
- лихоманка (температурі тіла вище 38,50С);
- ціаноз комірцевої зони.

Тахіпное вище 30/хв і підвищення тиску в ЛА вище 40 мм рт.ст. вказують на вкрай тяжкий ступінь порушення легеневої перфузії. Поява кашлю з виділенням кров'янистого харкотиння приблизно на 2–3-тю добу від початку захворювання свідчить про виникнення інфаркту легені. Інфаркт-пневмонія реєструється приблизно у 1/3 хворих з ТЕЛА. Масивна і субмасивна форми ТЕЛА супроводжуються ознаками порушення кровообігу у великому і малому колах кровообігу, що проявляється такими симптомами:

- артеріальна гіпотезія до шоківих величин;
- тахікардія вище 100/хв;
- підвищення систолічного тиску в легеневій артерії вище 50 мм рт.ст., а середнього — більше 30 мм рт.ст.;
- підвищення центрального венозного тиску (ЦВТ) вище 150 мм вод.ст.

Під час лабораторного дослідження у хворих з ТЕЛА виявляються лейкоцитоз, артеріальна гіпоксемія, яка корелює зі ступенем легеневої артеріальної обструкції, гіпо- або нормакапнія артеріальної крові.

Патологоанатомічно виділяють такі фази ТЕЛА:

- олігемії та організації емболів (1–2-га доба);

- інфаркту легені (3–5-та доба);
- зворотного розвитку (2–4-й тиждень).

Відразу після оклюзії судини виникає ішемія в зоні його розгалуження. Протягом 1–2 діб з'являється застій у капілярах, зумовлений притоком крові з гілок бронхіальної артерії. Переповнення капілярної сітки сприяє проникненню рідкої частини крові за межі судинного русла в альвеоли. Через 2 доби розпочинається некроз альвеолярних стінок. Через 5–7 діб легенева тканина стає ателектазованою, а судини тромбуються. Наприкінці 2–4 тижнів відбувається розсмоктування детриту, некротизована ділянка поступово заміщається молодою грануляційною тканиною, потім відбувається її рубцювання, іноді — обвапнення. Нерідко навколо зони інфаркту під дією вторинної інфекції розвиваються пневмонія та абсцеси. Іноді виникає асептичний розпад ураженої тканини. Може спостерігатися частковий лізис тромбів і реканалізація судини.

Рентгенологічна картина ТЕЛА різноманітна, її характер залежить від фази розвитку процесу. Спочатку відповідно до фази олігемії в зоні пошкодження спостерігаються виражене підвищення прозорості легені (сегмента, частки) і збіднення судинного малюнка. Іноді відмічають обрив тіні сегментарної артерії. Оклюзія часточкової гілки супроводжується зменшенням розмірів відповідної частини кореня легені, в той час коли інша (функціонуюча) — розширена внаслідок компенсаторної гіперводемії.

У разі оклюзії дрібних гілок ЛА рентгенологічні ознаки олігемії відсутні, в периферичних відділах легень з'являються вогнищеві або вогнищевозливні тіні (тромби, крововиливи, часткові колапси). Крім цього, визначаються ознаки потовщення плеври або невелика кількість рідини в плевральній порожнині, частіше — праворуч.

Оклюзія великих гілок ЛА супроводжується розвитком гострого легеневого серця. Праві порожнини серця збільшуються (тоногенна дилатація правого шлуночка і передсердя), дуга легеневого стовбура випинається, верхня порожниста вена розширюється.

Фаза інфаркту легені спостерігається тільки за наявності тромбоемболії великих гілок ЛА (судин 3–4-го порядку). В легенях, частіше праворуч, іноді з обох боків, можуть спостерігатися такі варіанти рентгенологічних ознак інфаркту легені: вогнищеві і вогнищевозливні тіні (65%), поодинокі кругляста тінь величиною 3–5 см (5%), трикутна тінь, розміри якої відповідають розмірам сегмента (3%) або субсегмента (25%), дископодібні колапси (2%), рідина в плевральній порожнині. Контури неускладненого інфаркту легені — відносно чіткі, іноді хвилясті, структура частіше однорідна. Можливе поступове збільшення кількості рідини у плевральній порожнині [2].

У разі ТЕЛА на електрокардіограмі реєструються ознаки перенавантаження правих відділів серця і коронарної недостатності, а саме:

- значне відхилення електричної осі серця праворуч – $R_3 > R_2 > R_1$;
- поява глибокого зубця SI і зубця QIII (поєднання SI–QIII);
- сегмент S-T в III і правих грудних відведеннях (V_1, V_2) знаходиться над ізоелектричною лінією, випуклість його звернена доверху, а хвиля T в цих відведеннях — негативна;
- повна блокада правої ніжки пучка Гіса;
- низький вольтаж ЕКГ.

Слід зауважити, що незважаючи на те, що зміни на ЕКГ у разі ТЕЛА схожі на зміни при інфаркті міокарда, однак, на відміну від інфаркту, не відбувається типових змін комплексу QRS — не утворюється форма «QS». ЕКГ-ознаки ТЕЛА є нестійкими і можуть зникнути через декілька годин або днів, що також не характерно для інфаркту міокарда. Однак емболія ЛА може поєднуватися з інфарктом міокарда, і в такому випадку диференціювати ці зміни стає дуже важко [3].

Під час проведення **ехокардіографії** у хворих з ТЕЛА виявляються: дилатація правого шлуночка, регургітація в ділянці стулок тристулкового клапана, підвищення тиску в легеневій артерії.

Найбільш інформативним і надійним для діагностики ТЕЛА є метод **ангіопульмонографії** з реєстрацією ангіографічного індексу G. Miller, зміст якого полягає в наступному. В руслі правої легеневої артерії вирізняють 9 великих сегментарних гілок (3 — у верхній частці, 2 — в середній частці, 4 — в нижній частці легені). В руслі лівої легеневої артерії вирізняють 7 сегментарних гілок артерії (2 — у верхній частці, 2 — в середній частині, 3 — в нижній частці лівої легені). Наявність дефекту наповнення контрастом сегментарної артерії оцінюється в 1 бал, а дольових і головних артерій — сумою дефектів сегментарних гілок, розташованих дистальніше емболу. За наявності дефекту наповнення контрастом у проксимальній артерії дистальні емболи не враховуються. Таким чином, максимальна величина ангіографічного індексу за кількістю тромбованих сегментарних гілок ЛА може бути 16 балів (9 правих + 7 лівих). Однак, крім цього, оцінюється також інтенсивність контрастування периферичних гілок ЛА за такою схемою: повна відсутність контрастування судин — 3 бали, значне зниження контрастування судин — 2 бали, незначне зниження контрастування судин — 1 бал. Ця інтенсивність контрастування вираховується для кожної із трьох легеневих зон обох легень — верхньої, середньої та нижньої. Таким чином, за ступенем інтенсивності контрастування периферичних гілок ЛА може нараховуватися максимально ще 18 балів ангіографічного індексу (максимально по 3 бали для кожної із трьох легеневих зон обох легень). Підсумкова величина ангіографічного індексу G. Miller дорівнює сумі балів під час оцінки локалізації емболів (максимально 16 балів) і під час оцінки ступеня порушення периферичної перфузії (максимально 18 балів). Таким чином, максимально можлива теоретична величина індексу — 34 бали.

Проведення ангіопульмонографії має обов'язково доповнюватись ілеокаваграфією або доплерографією для виявлення джерела емболізації та визначення показань до імплантації кава-фільтру. Постановка кава-фільтру повинна здійснюватися до початку тромболітичної терапії. У випадках множинної емболії дрібних гілок ЛА ангіопульмонографія не завжди є достатньо інформативною. В таких випадках ангіопульмонографія має доповнюватися перфузійною сцинтиграфією легень. За кордоном основним методом діагностики ТЕЛА є спіральна комп'ютерна ангіографія.

Для оцінки тяжкості ТЕЛА використовується класифікація В.С. Савельєва, де критерієм тяжкості є ангіографічний індекс G. Miller. Згідно з цією класифікацією виділяють:

- масивну ТЕЛА або емболію стовбура і головних його гілок — ангіографічний індекс перевищує 18 балів;
- субмасивну ТЕЛА або емболію кількох дольових і кількох сегментарних гілок ЛА — ангіографічний індекс не перевищує 16 балів;
- тромбоемболію гілок ЛА (часткових, сегментарних і більш дрібних гілок сегментарних артерій) — ангіографічний індекс нижче 16 балів [10].

Під час катетеризації правих відділів серця і ЛА виявляється ступінь легеневої гіпертензії. Гостра гіпертензія в ЛА, що досягає 80% системного артеріального тиску (АТ), вважається несумісною з життям.

Існує три основних методи **лікування** ТЕЛА: консервативна терапія, оперативне втручання — емболектомія із ЛА, поєднання консервативної терапії та операції. Емболектомія з ЛА проводиться негайно у хворих з масивною і субмасивною емболією основних гілок ЛА, з індексом G. Miller вище 22 балів і безпосередньою загрозою для їхнього життя.

Основним етіопатогенетичним методом лікування хворих з ТЕЛА є **тромболітична і антикоагулянтна** терапія. Тромболітична терапія застосовується у випадках пов'язаних з ТЕЛА станів, що безпосередньо загрожують життю, і нестабільної гемодинаміки. Ще одним показанням до проведення тромболітичної терапії є правошлуночкова недостатність і зупинка серця. Для проведення тромболізу використовуються такі препарати: стрептокіназа (целіаза, кабікіназа, стрептаза) в дозі 1,5 млн МО внутрішньовенно (в/в) протягом 60 хвилин; альтеплаза (актилізе) в дозі 0,6 мг/кг

протягом 15 хвилин до 100 мг в/в протягом 2 годин (препарат, який найчастіше застосовується у випадках ТЕЛА). Застосування стрептокінази може супроводжуватись алергічними реакціями: почервонінням шкіри, бронхоспазмом, набряком Квінке, анафілактичним шоком. Тому рекомендують перед інфузією стрептокінази в/в ввести 100 мг гідрокортизону. У деяких пацієнтів стрептокіназа нейтралізується специфічними антитілами і не виявляє фібринолітичного ефекту. Всі тромболітичні препарати мають однаковий механізм дії, який полягає в активації плазміногену з подальшим перетворенням його на плазмін. Тромболітичні препарати відрізняються один від одного специфічністю щодо циркулюючого в крові системного плазміногену і плазміногену, який знаходиться в комплексі з фібрином на поверхні і всередині тромбу. Стрептокіназа має досить низьку специфічність щодо плазміногену, який знаходиться в тромбі, і досить високу — до плазміногену, що циркулює в крові. Тому на фоні застосування цього препарату завжди існує небезпека розвитку системного фібринолізу та зумовленої ним кровотечі. Альтеплаза є тромб-специфічним тромболітиком і перетворює на плазмін головним чином саме плазміноген, який зв'язаний з фібрином тромбу. Застосування альтеплази дозволяє уникнути системного фібринолізу і знизити ризик кровотечі.

Існують абсолютні та відносні **протипоказання** до проведення тромболітичної терапії.

Абсолютні протипоказання:

- кровотеча, що триває (крім місячних);
- злоякісна внутрішньочерепна пухлина (первинна або метастатична);
- вроджена аномалія судин мозку (артеріовенозна мальформація);
- підозра на розрив аорти;
- ішемічний інсульт тримісячної давнини (але не трьохгодинної давнини);
- внутрішньочерепні крововиливи в анамнезі;
- тяжка закрыта черепно-мозкова травма або травма лицьового черепа протягом останніх трьох місяців.

Відносні протипоказання:

- систолічний АТ вище 180 мм рт.ст. або діастолічний АТ вище 110 мм рт.ст.;
- активна кровотеча протягом останніх 4 тижнів;
- пункція судини, яку неможливо притиснути;
- велике за обсягом оперативне втручання протягом останніх трьох тижнів;
- травматична і тривала (більше 10 хвилин) серцево-легенева реанімація;
- ішемічний інсульт понад тримісячної давнини,
- активна пептична виразка шлунка; вагітність; деменція;
- терапія антикоагулянтами з високими показниками міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНС), що підвищує ризик кровотечі [5].

Проведення медикаментозного тромболітизму супроводжується відстроченим парадоксальним прокоагулянтним ефектом, що є наслідком активації системи згортання крові. Тому після проведення тромболітичної терапії необхідно продовжити проведення антикоагулянтної терапії нефракціонованим гепарином (НФГ) — в/в болюсно в дозі 60 МО/кг відразу ж після закінчення введення тромболітика, а потім — підтримуюча доза у вигляді безперервної інфузії зі швидкістю 12 МО/кг на годину протягом 5–7 діб для підтримки активованого часткового тромбoplastинового часу (аЧТЧ) на рівні 50–70 секунд.

Під час проведення тромболітизму необхідно дотримуватися таких правил: уникати інвазивних процедур; кількість венозних доступів має бути мінімальною; у венозну магістраль, через яку вводиться тромболітик, не вводяться інші препарати; на місця венепункцій повинні бути накладені тиснучі пов'язки; невеликі місцеві кровотечі мають ретельно контролюватися; у разі масивних кровотеч тромболітичну терапію слід призупинити. Крововтрату компенсують еритроцитарною масою, а для усунення коагулопатії використовують переливання свіжозамороженої плазми або кріопреципітату плазми [1, 6, 8]. Тромболітична терапія ТЕЛА ефективна в термін до 10–14 діб від появи

перших симптомів захворювання. До призначення тромболітичної терапії необхідно підходити з обережністю з урахуванням можливих ускладнень, самим грізним з яких є кровотеча. Особливо небезпечні внутрішньочерепні крововиливи, виникненню яких сприяють: вік хворого понад 70 років, попереднє лікування блокаторами кальцієвих каналів, неконтрольована артеріальна гіпертензія, супутнє лікування гепарином, маса тіла менше 65 кг.

За наявності протипоказань до проведення тромболізу препарату вибору для лікування ТЕЛА є НФГ, який реалізує свій антикоагулянтний ефект шляхом зв'язування з антитромбіном III і факторами згортання крові IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa в потрійний комплекс з подальшою інактивацією перерахованих вище факторів згортання. НФГ інактивує переважно Xa і IIa фактори. Співвідношення анти-Xa/анти-IIa активності НФГ дорівнює 3:1. НФГ вводиться за такою схемою: доза навантаження — 80 тис МО/кг в/в болюсно, потім безперервна в/в інфузія зі швидкістю 18 МО/кг/год під контролем аЧТЧ і концентрації тромбоцитів (аЧТЧ необхідно підтримувати на рівні 46–70 секунд). Протягом перших 24 годин гепаринотерапії аЧТЧ контролюють кожні 6 годин, а потім, якщо аЧТЧ тримається на терапевтичному рівні, — 1 раз на добу [6, 8, 16].

Якщо в процесі проведення гепаринотерапії аЧТЧ:

- <35 секунд — дозу гепарину збільшують на 4 МО/кг/год і здійснюють повторне болюсне в/в введення гепарину в дозі 80 МО/кг;
- 35–45 — збільшують на 2 МО/кг/год і здійснюють повторне болюсне в/в введення гепарину в дозі 40 МО/кг;
- 71–90 — зменшують на 2 МО/кг/год;
- >90 секунд — інфузію гепарину припиняють на 1 годину, а потім дозу гепарину зменшують на 3 МО/кг/год.

Після кожної зміни дози гепарину контроль аЧТЧ проводять через 6 годин [5, 8, 12–14].

Фармакодинаміка НФГ залежить від присутності в організмі хворого гепарин-нейтралізуючих білків (тромбоцитарного фактора IV, гістидин-збагаченого глікопротеїну, фактора згортання VIII) і від зв'язування його з ендотеліальними клітинами. Зв'язування із зазначеними речовинами і структурами визначає низьку біодоступність і керованість дії гепарину. Рівень гепарин-нейтралізуючих білків може бути підвищеним у тяжкохворих і зумовлювати у них високу резистентність до гепаринотерапії. Зниження рівня антитромбіну III (АТ III) також може зумовлювати резистентність до гепарину. Низькі рівні АТ III можуть спостерігатися у хворих з тяжкими захворюваннями печінки або в тих випадках, коли йде масивне споживання АТ III (синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання). На фоні проведення адекватної інтенсивної терапії основного захворювання чутливість до гепарину може відновлюватися. Антикоагулянтний ефект НФГ може бути нівельований в/в застосуванням протаміну сульфату: 1 мг протаміну сульфату нейтралізує 100 МО гепарину. Разова доза протаміну сульфату не повинна перевищувати 50 мг. Протаміну сульфат вводиться в/в дуже повільно протягом 10 хвилин з урахуванням можливої артеріальної гіпотензії. Перед проведенням інвазивних маніпуляцій НФГ відміняється за 4–6 годин до процедури. Введення гепарину відновлюється, коли ризик тромбоемболії перевищує ризик кровотечі. Через 7 діб гепаринотерапії хворих переводять на прийом непрямих антикоагулянтів. Переведення хворих на прийом непрямих антикоагулянтів здійснюють шляхом одночасного призначення НФГ і варфарину в дозі 5 мг на добу протягом 4–5 діб до досягнення МНС — 2–3 [6, 8, 12, 16]. Для безпечного проведення регіонарної анестезії (спінальної, епідуральної) введення НФГ має бути призупинене не менше ніж за 4 години до анестезії та відновлене — через 30 хвилин після закінчення її дії.

Вважається, що низькомолекулярні гепарини (НМГ) можуть бути ефективною альтернативою НФГ у випадках лікування тромбозу глибоких вен і рецидивуючої ТЕЛА. Необхідно брати до уваги, що НМГ вводяться тільки підшкірно (п/ш), і максимум їхнього антикоагулянтної дії розвивається через 2–3 години. НМГ реалізують свій ефект через

нейтралізацію Ха і ІІа факторів згортання крові (переважно за рахунок нейтралізації Ха фактора). НМГ відрізняються один від одного співвідношенням нейтралізації Ха і ІІа факторів. Найбільшим співвідношенням характеризується беміпарин (цибор), у якого співвідношення анти-Ха/анти-ІІа активності досягає: *in vitro* — 8, *in vivo* — 37,9.

Рекомендовані дози беміпарину для лікування ТЕЛА: якщо маса тіла менше 50 кг — 0,2 мл (5 тис МО); 50–70 кг — 0,3 мл (7,5 тис МО); 70–100 кг — 0,4 мл (10 тис МО); більше 100 кг — 115 МО/кг — один раз на добу п/ш. Важливим моментом у разі застосування беміпарину є стимуляція останнім природної антикоагулянтної системи протеїну С. У еноксапарину (клексану) співвідношення анти-Ха/анти-ІІа активності досягає: *in vitro* — 4,3, *in vivo* — 16,3. Стандартна його терапевтична доза становить 1 мг/кг п/ш кожні 12 годин. У хворих з нирковою недостатністю терапевтична доза еноксапарину має змінюватися залежно від швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), оскільки НМГ виводяться із організму через нирки. ШКФ розраховується за такою формулою:

$$\text{ШКФ (мл/хв)} = (140 - \text{вік в роках}) \times \text{маса тіла (кг)} / 72 \times \text{концентрація креатиніну плазми крові (мг\%)}$$

У нормі концентрація креатиніну плазми дорівнює 0,2–1,0 мг%, або 17,7–88,4 мкмоль/л (коефіцієнт перерахунку — 88,4). У жінок ШКФ на 15% нижча, ніж у чоловіків. Тому отриманий розрахунковий результат ШКФ для жінок множать на 0,85. У разі лікування ТЕЛА у хворих з нирковою недостатністю рекомендують застосовувати еноксипарин 2 рази на добу в дозах, що залежать від ШКФ: ШКФ >80 мл/хв — 1 мг/кг; 70–79 мл/хв — 0,9 мг/кг; 60–69 мл/хв — 0,8 мг/кг; 50–59 мл/хв — 0,7 мг/кг; 40–49 мл/хв — 0,6 мг/кг; 30–39 мл/хв — 0,5 мг/кг; 20–29 мл/хв — 0,4 мг/кг; 10–19 мл/хв — 0,3 мг/кг [11].

Показник аЧТЧ не може використовуватися для контролю антикоагулянтної активності НМГ, тому що останні діють переважно шляхом пригнічення активності Ха фактора згортання крові, а аЧТЧ не відображає активності Ха фактора. НМГ відмінюються за 12 годин до проведення регіонарної анестезії, їх введення відновлюється через 12 годин після припинення дії регіонарної анестезії.

У пацієнтів з рецидивуючою ТЕЛА одночасно з гепарином може бути призначений варфарин. Коли МНС досягне показника 2–3 — гепарин може бути відмінений. Варфарин рекомендують приймати протягом трьох місяців, а у онкологічних хворих і хворих з рецидивуючою ТЕЛА — ще довше.

Аспірин витісняє непрямі антикоагулянти зі зв'язку з альбуміном плазми, що супроводжується різким підвищенням вільної фракції непрямих антикоагулянтів у плазмі крові та посиленням їх антикоагулянтного ефекту. Тому не рекомендують застосовувати аспірин у хворих, які отримують непрямі антикоагулянти. Для безпечного виконання регіонарної анестезії на фоні непрямих антикоагулянтів показник МНС має бути нижче 2,0.

Вважається, що ТЕЛА легше попередити, ніж лікувати. У зв'язку з цим 15.06.2007 р. МОЗ України було видано наказ №329 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги з профілактики тромботичних ускладнень в хірургії, ортопедії і травматології, акушерстві та гінекології». Нижче наведено основні положення цього наказу.

1. Профілактика тромботичних ускладнень повинна виконуватися перед та після операційного втручання у стаціонарі.
2. Загальна передопераційна профілактика включає швидку активізацію хворих, своєчасне поповнення дефіциту рідини, обмеження гемотрансфузій, більш досконалий контроль хворих з метою виявлення прихованих форм тромбозу глибоких вен.
3. Рекомендовані такі профілактичні дози НФГ та НМГ: у хворих з середнім ризиком тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) — НФГ по 5000 МО × 2 рази на добу п/ш під контролем аЧТЧ і кількості тромбоцитів; НМГ в дозі менше 3400 МО (еноксапарин — 20 мг, надропарин — 0,3, далтепарин — 2500 МО) 1 раз на добу п/ш; у хворих з високим ризиком ТЕУ — НФГ по 5000 ОД × 3 рази на добу п/ш під контролем аЧТЧ та кількості тромбоцитів;

НМГ в дозі, що перевищує 3400 ОД (еноксапарин — 40 мг, надропарин — 0,4, далтепарин — 3500 ОД) за 1 чи за 2 введення на добу п/ш під контролем аЧТЧ та кількості тромбоцитів.

4. Забороняється різко переривати введення НФГ; якщо більше ніж у 2 рази збільшився показник аЧТЧ, чи з'явилися явні клінічні ознаки геморагій, чи різко зменшилася кількість тромбоцитів, — дозу НФГ треба зменшити, або перенести ін'єкцію на 2 години пізніше.
5. Не рекомендується застосовувати аспірин як єдиний засіб профілактики ТЕУ будь-якої групи пацієнтів (аспірин значно поступається іншим профілактичним методам; використання аспірину пов'язане з невеликим, але достовірним збільшенням ризику тяжкої кровотечі, особливо у разі його застосування в комбінації з іншим антитромботичним агентом).
6. Механічні методи профілактики рекомендується застосовувати насамперед у пацієнтів з високим ризиком кровотечі або як доповнення до антикоагулянтної профілактики.
7. Показанням до застосування кава-фільтру є доведений проксимальний тромбоз глибоких вен, чи наявність абсолютних протипоказань до терапії антикоагулянтами, чи запланована через короткий час велика операція з високим ризиком кровотечі; але навіть в цих випадках антикоагулянтну терапію необхідно розпочинати відразу після виключення протипоказань до її застосування [5].

Література

Зубков В.И., Корольов А.Е. Диагностика, лечение и профилактика тромбозов легочной артерии // Не спи. – 1999. – №4 (5). – С. 2–12. Коваль Г.Ю., Сиваченко Т.П., Загородська М.М. Променева діагностика. – К.: Орбіс, 1998. – Т. 1. – С. 137–139. Минкин Р.Б., Павлов Ю.Д. Электрокардиография и фонокардиография. – М.: Медицина, 1988. – С. 151–152. Мишалов В.В., Смержевский В.И., Макаренко А.И. Лечение ТЭЛА в хирургической клинике // Проблемы клин. хирургии. – К.: Клінічна хірургія, 1997. – С. 212–218. Наказ МОЗ України від 15.06.2007 р. №329. Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И. Массивная эмболия легочной артерии. – М.: Медицина, 1990. – 335 с. Чучалин А.Г. Отек легких. Физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких // Терапевт. архив. – 2006. – №3. – С. 5–13. Ansell J.E. et al. Antithrombotic Therapy // Intensive Care Medicine. – 1999. – Vol. 1. – P. 1349–1358. Bauer R.W., Frelelessen C., Renker M. Dual energy CT pulmonary blood volume assessment in acute pulmonary embolism – correlation with D-dimer level, right heart strain and clinical outcome // Eur. Radiol. – 2011. – Vol. 21. – P. 1914–1921. Cohen M., Arjomand H., Pollack C.V. Эволюция тромболитической терапии и вспомогательных антитромботических режимов при остром инфаркте миокарда с элевацией сегмента ST (сокращенное изложение) // Медицина світу. – 2004. – №1. – P. 21–33 // Am. J. Emerg. Med. – Vol. 22. – P. 14–23. Green B. Dosing strategy for enoxaparin in patients with renal impairment presenting with acute coronary syndromes // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2004. – Vol. 59. – P. 281. Hyers T.M., Hull R.D., Weg J.G. // Chest. – 1995. – Vol. 108 (Suppl.). – P. 338. Kennet M. Moser Venous thrombo-embolism // The ICU book (3rd ed.) / Paul L. Morino. – Lippincott Williams and Wilkins, 2007. – P. 81–103. Planes A. et al. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism // JAMA. – 1996. – Vol. 1 (7). – P. 744–749. Tapson V.F., Witty L.A. Massive pulmonary embolism. Diagnostic and therapeutic strategies // Clin. Chest. Med. – 1995. – Vol. 16. – P. 329–340. Weg J.G. Venous Thromboembolism – Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis // Intensive Care Medicine (4th ed.), Vol. 1 / R.S. Irwin, F.B. Cerra, J.M.Rippe. – Lippincott-Raven publishers, 1999. – P. 650–672.