

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**ТРОМБОЕМБОЛІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ**  
КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,  
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

**Склад**  
**мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини пацієнтам з тромбоемболією легенові артерії**

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Нетяженко Василь Захарович    | декан медичного факультету № 2, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»; |
| Ліщишина Олена Михайлівна     | директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», ст.н.с., к.м.н.;  |
| Амосова Катерина Миколаївна   | ректор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, завідувач кафедри госпітальної терапії № 2, член-кор. НАМН України, д.мед.н., професор;   |
| Воронков Леонід Георгійович   | завідувач відділу серцевої недостатності Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н., професор;  |
| Глумчер Фелікс Семенович      | завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;  |
| Дзяк Георгій Вікторович       | ректор Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», академік НАМН України, д.м.н., професор;  |
| Дзюблик Олександр Ярославович | завідувач відділення технологій лікування неспецифічних захворювань легень Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського», д.м.н., професор;  |
| Жарінов Олег Йосипович        | завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Функціональна діагностика»;                                     |
| Жарінова Вікторія Юріївна     | науковий куратор кардіологічного відділення відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів ДУ «Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», д.м.н., професор;  |
| Захараш Михайло Петрович      | професор кафедри хірургії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Проктологія»;  |

|  |   |
|--|---|
| Іркін Олег<br>Ігоревич                   | провідний науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н.;  |
| Камінський<br>В'ячеслав<br>Володимирович | завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Акушерство і гінекологія»,   |
| Карпенко Юрій<br>Іванович                | завідувач кафедри внутрішньої медицини №1 з курсом серцево-судинної патології Одеського національного медичного університету, керівник Одеського регіонального центру кардіохірургії, д.м.н., професор;   |
| Коваленко<br>Володимир<br>Миколайович    | директор Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», завідувач кафедри терапії та ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, член-кор. НАМН України, д.м.н., професор; |
| Кожухов Сергій<br>Миколайович            | старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н.;  |
| Кравченко<br>Анатолій<br>Миколайович     | завідувач наукового відділу внутрішньої медицини Наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, д.м.н.;  |
| Лутай Ярослав<br>Михайлович              | старший науковий співробітник відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», к.м.н.;  |
| Мальчевська<br>Тетяна Йосипівна          | професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;   |
| Матюха Лариса<br>Федорівна               | завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;                  |
| Медведь<br>Володимир<br>Ісаакович        | керівник відділення внутрішньої патології вагітних Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», член-кор. НАМН України, д.м.н., професор;   |

|  |  |
|--|--|
| Мішалов<br>Володимир<br>Григорович     | завідувач кафедри хірургії № 4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, лауреат Державної премії України, заслужений лікар України, д.м.н., професор;   |
| Мостовой Юрій<br>Михайлович            | завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.м.н., професор;  |
| Ніконенко<br>Олександр<br>Семенович    | ректор Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», академік НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Трансплантологія»;   |
| Нікульніков Павло<br>Іванович          | завідувач відділу хірургії магістральних судин Державної установи «Національний Інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Судинна хірургія»;  |
| Пархоменко<br>Олександр<br>Миколайович | завідувач відділу реанімації та інтенсивної терапії Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», член-кор. НАМН України, д.м.н., професор;   |
| Пастушина Анна<br>Ігорівна             | асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;   |
| Потаскалова<br>Вікторія Сергіївна      | доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н.;   |
| Сивак Любов<br>Андріївна               | завідувач відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку МОЗ України, д.м.н.;  |
| Соколов Максим<br>Юрійович             | старший науковий співробітник відділу інтервенційної кардіології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», член-кор. НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Кардіологія»; |
| Соколов Юрій<br>Миколайович            | завідувач відділу інтервенційної кардіології Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», д.м.н., професор;   |
| Страфун Сергій<br>Семенович            | заступник директора Інституту травматології та ортопедії НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Ортопедія і травматологія»;   |
| Строкань Андрій<br>Миколайович         | заступник головного лікаря з медичної частини Клінічної лікарні «Феофанія», к.м.н., доцент;  |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Татарчук Тетяна<br>Феофанівна | заступник директора з наукової роботи, завідувач відділення ендокринної гінекології Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України», член-кор. НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча гінекологія»; |
| Ташук Віктор<br>Корнійович    | завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації, спортивної медицини та фізичного виховання Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет», д.м.н., професор;  |
| Тодуров Борис<br>Михайлович   | директор Державної установи «Інститут серця МОЗ України», член-кор. НАМН України, д.м.н., професор;   |
| Федосюк Роман<br>Миколайович  | завідувач відділення анестезіології та інтенсивної терапії Київської міської клінічної лікарні № 3, головний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Анестезіологія»;  |
| Фещенко Юрій<br>Іванович      | директор Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», академік НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Фтизіатрія, Пульмонологія»;   |
| Фомін Петро<br>Дмитрович      | завідувач кафедри хірургії № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, академік НАМН України та НАН України, д.м.н., професор;  |
| Целуйко Віра<br>Йосипівна     | завідувач кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти;  |
| Чернуха Лариса<br>Михайлівна  | провідний науковий співробітник Державної установи «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України», д.м.н.;   |
| Чешук Валерій<br>Євгенович    | професор кафедри онкології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н.   |

### **Методичний супровід та інформаційне забезпечення**

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| Горох Євгеній<br>Леонідович      | начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.т.н.;   |
| Мельник Євгенія<br>Олександрівна | начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;   |
| Нетяженко Нонна<br>Василівна     | провідний фахівець відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України, д.м.н., доцент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1; |

Шилкіна Олена  
Олександрівна      начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

### **Державний експертний центр МОЗ України є членом**

Guidelines International Network  
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)  
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



### **Рецензенти:**

Андрієвська Світлана  
Олексіївна      головний лікар Одеського обласного кардіологічного диспансеру, д.м.н., професор;

Лизогуб Віктор  
Григорович      завідувач кафедри внутрішньої медицини №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;

Ягенський Андрій  
Володимирович      професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (Луцька філія), керівник Волинського обласного центру кардіоваскулярної патології та тромболізу Комунального закладу «Луцька міська клінічна лікарня», д.м.н., професор.

**Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2019 рік**

## Зміст

### Скорочення та аббревіатури

#### 1. Передмова

#### 2. Вступ

- 2.1 Епідеміологія
- 2.2 Фактори схильності
- 2.3 Природний перебіг захворювання
- 2.4 Патофізіологія
- 2.5 Клінічна класифікація тяжкості тромбоемболії легеневої артерії

#### 3. Діагностика

- 3.1 Клінічні прояви
- 3.2 Оцінка клінічної вірогідності
- 3.3 Тест на D-димери
- 3.4 Комп'ютерна томографічна ангіографія легень
- 3.5 Сцинтиграфія легень
- 3.6 Ангіографія легень
- 3.7 Магнітно-резонансна ангіографія
- 3.8 Ехокардіографія
- 3.9 Компресійна ультрасонографія вен
- 3.10 Діагностичні стратегії
  - 3.10.1 Підозрювана тромбоемболія легеневої артерії, що супроводжується шоком або гіпотензією
  - 3.10.2 Підозрювана тромбоемболія легеневої артерії без шоку або гіпотензії

#### 3.11 Нез'ясовані питання

#### 4. Прогностичний аналіз

- 4.1 Клінічні параметри
- 4.2 Візуалізація правого шлуночка на ехокардіографії або комп'ютерній томографічній ангіографії
- 4.3 Лабораторні аналізи та біомаркери
  - 4.3.1 Маркери дисфункції правого шлуночка
  - 4.3.2 Маркери уражень міокарду
  - 4.3.3 Інші (некардіологічні) лабораторні біомаркери
- 4.4 Комбіновані методи та показники
- 4.5 Стратегія прогностичного аналізу

#### 5. Лікування в гострій фазі

- 5.1 Гемодинамічна та респіраторна підтримка
- 5.2 Антикоагуляція
  - 5.2.1 Парентеральна антикоагуляція
  - 5.2.2 Антагоністи вітаміну К
  - 5.2.3 Нові пероральні антикоагулянти
- 5.3 Тромболітична терапія
- 5.4 Хірургічна емболектомія
- 5.5 Лікування за допомогою черезшкірного катетеру
- 5.6 Венозні фільтри
- 5.7 Дострокова виписка та амбулаторне лікування

#### 5.8 Терапевтичні стратегії

- 5.8.1 Тромбоемболія легеневої артерії, що супроводжується шоком або гіпотензією (тромбоемболія легеневої артерії з високим ступенем ризику)
- 5.8.2 Тромбоемболія легеневої артерії без шоку або гіпотензії (тромбоемболія легеневої артерії з середнім або низьким ступенем ризику)

#### 5.9 Нез'ясовані питання

#### 6. Тривалість антикоагуляції

- 6.1 Нові пероральні антикоагулянти для тривалого лікування

#### 7. Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія

- 7.1 Епідеміологія
- 7.2 Патофізіологія
- 7.3 Клінічні прояви та діагностика
- 7.4 Лікування і прогноз

#### 8. Специфічні проблеми

- 8.1 Вагітність
  - 8.1.1 Діагностика тромбоемболії легеневої артерії під час вагітності
  - 8.1.2 Лікування тромбоемболії легеневої артерії під час вагітності
- 8.2 Тромбоемболія легеневої артерії і злякисні новоутворення
  - 8.2.1 Діагностика тромбоемболії легеневої артерії у хворих на злякисні новоутворення
  - 8.2.2 Прогноз тромбоемболії легеневої артерії у хворих на злякисні новоутворення
  - 8.2.3 Лікування тромбоемболії легеневої артерії у хворих на злякисні новоутворення
  - 8.2.4 Безсимптомний рак, що проявляється як неспровокована тромбоемболія легеневої артерії
- 8.3 Нетромботична легенева емболія
  - 8.3.1 Септична емболія
  - 8.3.2 Емболія легеневої артерії сторонніми тілами
  - 8.3.3 Жирова емболія
  - 8.3.4 Повітряна емболія
  - 8.3.5 Емболія амніотичною рідиною
  - 8.3.6 Пухлинна емболія

#### 9. Додаток

#### Література

**Список скорочень та аббревіатур:**

|           |   |
|-----------|---|
| BNP       | натрійуретичний пептид головного мозку                                    |
| ELISA     | ферментний імуносорбентний аналіз   |
| ESC       | Європейське товариство кардіологів  |
| H-FAAT    | білки серцевого типу, що зв'язують жирні кислоти                          |
| HR        | відносний ризик   |
| NT-proBNP | N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичний пропептиду              |
| PESI      | індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії                           |
| PROPED    | проспективне вивчення методів діагностики тромбоемболії легеневої артерії |
| RR        | відносний ризик   |
| rtPA      | рекомбінантний активатор тканинного плазміногену                          |
| sPESI     | спрощений індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії                 |
| Tc        | технецій  |
| ABK       | антагоніст(и) вітаміну K  |
| AT        | артеріальний тиск крові   |
| AЧТЧ      | активований частковий тромбопластиновий час                               |
| ВПС       | вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія                                      |
| ВТЕ       | венозна тромбоемболія   |
| ГГТ       | гепарин-індукована тромбоцитопенія  |
| ГКС       | гострий коронарний синдром  |
| ДІ        | довірчий інтервал   |
| ЕКГ       | електрокардіографія   |
| Ехо-КГ    | ехокардіографія   |
| КТ        | комп'ютерна томографія  |
| КУСГ      | компресійна ультрасонографія вен  |
| ЛАГ       | легенева артеріальна гіпертензія  |
| ЛГ        | легенева гіпертензія  |
| ЛШ        | лівий шлуночок  |
| МДКТ      | мультидетекторна комп'ютерна томографія                                   |
| МНВ       | міжнародне нормалізоване відношення                                       |
| МО        | міжнародні одиниці  |
| МРА       | магнітно-резонансна ангіографія   |
| МСКТ      | мультиспіральна комп'ютерна томографія                                    |
| НМГ       | низькомолекулярний гепарин  |
| НПАК      | нові пероральні антикоагулянти, що не залежать від вітаміну K             |
| НФГ       | нефракційований гепарин   |
| СВ        | серцевий викид  |
| СР        | співвідношення ризиків  |
| ПШ        | правий шлуночок   |
| ТГВ       | тромбоз глибоких вен  |
| ТЕЛА      | тромбоемболія легеневої артерії   |
| ТК        | трикуспідальний клапан  |
| ХТЕЛГ     | хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія                             |
| ЦСА       | цифрова субтракційна ангіографія  |
| ЧТД       | час в терапевтичному діапазоні  |

**СИНТЕЗ НАСТАНОВИ**

За прототип адаптованої клінічної настанови «Тромбоемболія легеневої артерії» взято клінічну настанову «Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism», ESC, 2014.



## 1. Передмова

У цій настанові узагальнено та оцінено всі доступні (на час написання) фактичні дані щодо конкретної проблеми з метою надання допомоги фахівцям охорони здоров'я у виборі найефективнішої стратегії лікування кожного окремого пацієнта із захворюванням, що розглядається, зважаючи на вплив конкретного діагностичного або терапевтичного засобу на результати лікування, а також на співвідношення між можливим ризиком і користю від такого лікування. Настанови та рекомендації мають допомогти лікарям приймати рішення в їхній щоденній практиці. Проте, остаточне рішення в кожному окремому випадку приймає відповідальний фахівець/фахівці охорони здоров'я в ході консультацій з самим пацієнтом та особою, яка здійснює за ним догляд, залежно від обставин.

Протягом останніх років Європейське товариство кардіологів (ESC) та інші товариства й організації випустили значну кількість настанов та інструкцій. Зважаючи на їх вплив на клінічну практику, було визначено критерії якості для розробки згаданих рекомендацій, щоб зробити прийняття всіх рішень прозорим для користувачів. Рекомендації щодо підготовки й випуску настанов ESC розміщено на веб-сайті ESC (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>). Настанови ESC відображають офіційну позицію ESC щодо відповідних питань і регулярно оновлюються.

Члени цієї Робочої групи були підібрані ESC таким чином, щоб представляти фахівців, задіяних в процесі медичного догляду за пацієнтами із зазначеною патологією. Обраними експертами в цій галузі було проведено всебічний огляд опублікованих даних щодо лікування (включаючи відомості про діагностику, терапію, профілактику та реабілітацію) зазначеного стану відповідно до основних принципів Комітету ESC з розробки практичних рекомендацій. Фахівці надали критичну оцінку процедурам діагностики та лікування, включаючи аналіз співвідношення можливих ризиків та очікуваної користі. За наявності відповідних даних було окреслено прогнозовані наслідки лікування більших груп пацієнтів. Рівні доказовості та суттєвість рекомендацій щодо конкретних варіантів лікування було зважено та класифіковано за попередньо визначеними шкалами оцінювання, представленими в *Таблицях 1 і 2*.

**Таблиця 1. Класи рекомендацій**

| Класи рекомендацій | Визначення  | Запропоноване формулювання                 |
|--------------------|---|--|
| Клас I             | Наявність доказів та/або загальної згоди щодо доцільності, корисності та ефективності відповідного методу лікування чи процедури.             | Рекомендовано/<br>Показано до застосування |
| Клас II            | Суперечливі докази та/або розбіжність думок щодо користі/ефективності відповідного лікування чи процедури.                                    |  |
| <i>Клас IIa</i>    | <i>Більшість доказів/думок схиляється в бік корисності/ефективності відповідного лікування чи процедури.</i>                                  | Має бути розглянуте                        |
| <i>Клас IIb</i>    | <i>Докази/думки підтверджують користь/ефективність значно менш переконливо.</i>   | Може бути розглянуте                       |
| Клас III           | Наявність доказів чи загальної згоди на користь того, що лікування або процедура не є корисною/ефективною, а в деяких випадках може зашкодити | Не рекомендується.                         |

Для виявлення фактичних чи можливих джерел конфліктів інтересів фахівцями груп написання та перевірки настанов були заповнені бланки «Заяви про інтереси». Ці заповнені бланки було зібрано в окремий файл, з яким можна ознайомитись на веб-сайті ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). Інформація про будь-які зміни в «Заявах про інтереси», що виникають в процесі написання цих настанов, повинна повідомлятися до ESC, а самі заяви – оновлюватися. Робоча група одержала повну фінансову підтримку від ESC без залучення будь-яких коштів з галузі охорони здоров'я.

Комітет з розробки практичних рекомендацій ESC здійснює нагляд та координує підготовку нових настанов робочими групами, експертними групами або групами з узгодження. Комітет також несе відповідальність за затвердження цих настанов. Настанови ESC ретельно перевіряються Комітетом з розробки практичних рекомендацій і незалежними експертами. Після проведення належних перевірок вони затверджуються всіма фахівцями, які входять до складу Робочої групи. Комітет з розробки практичних рекомендацій затверджує остаточний документ для публікації в *European Heart Journal* («Європейський журнал серця»). Документ було розроблено після ретельного розгляду всіх наукових і медичних відомостей та фактичних даних, наявних на той момент.

Завдання з розробки настанов ESC полягає не тільки в узагальненні даних останніх досліджень, але й у створенні навчальних засобів і програм впровадження рекомендацій. Для поширення настанов пропонуються скорочені версії, узагальнюючі слайди, буклети з основними положеннями, інформаційні листівки для широкого загалу та електронні версії для цифрових пристроїв (смартфонів тощо). Такі варіанти настанов є скороченими, тому в разі необхідності слід обов'язково звертатись до повного тексту настанов, з яким можна безкоштовно ознайомитись на веб-сайті ESC. Національні товариства ESC заохочуються до затвердження, перекладу та впровадження настанов ESC. Оскільки суворе дотримання клінічних рекомендацій може сприятливим чином впливати на результати захворювання, також необхідними є програми втілення настанов.

Для перевірки втілення на практиці рекомендацій, наведених у настановах, необхідно здійснення відповідних оглядів та ведення реєстрів, щоб таким чином забезпечити цілісність та повну узгодженість між клінічними дослідженнями, написанням настанов, їх поширенням та впровадженням в клінічну практику.

Фахівцям охорони здоров'я рекомендується повною мірою враховувати настанови ESC в момент прийняття клінічних рішень, а також під час визначення та впровадження профілактичних, діагностичних або терапевтичних медичних стратегій. Проте, настанови ESC жодним чином не звільняють лікарів від відповідальності за прийняття правильних і виважених рішень з урахуванням стану здоров'я конкретного пацієнта після обговорення з самим пацієнтом та особою, яка здійснює за ним догляд, якщо це доцільно та/або необхідно. Фахівець з охорони здоров'я також відповідає за перевірку правил і положень, які застосовуються по відношенню до лікарських засобів і виробів медичного призначення на момент призначення таких засобів та виробів.

**Таблиця 2. Рівні доказовості**

|                      |  |
|----------------------|--|
| Рівень доказовості А | Дані, отримані з кількох рандомізованих клінічних досліджень чи мета-аналізів  |
| Рівень доказовості В | Дані, отримані з одного рандомізованого клінічного дослідження або масштабних нерандомізованих досліджень              |
| Рівень доказовості С | Узгоджена думка експертів та/або результати невеликих досліджень, ретроспективних досліджень або відомості з реєстрів. |

## 2. Вступ

Цей документ складено у відповідності з двома попередніми Настановами ESC, присвяченими питанням терапії тромбоемболії легеневої артерії, які були видані у 2000 і 2008 роках. Чинність багатьох положень зі згаданих Настанов не втратила дійсності або навіть отримала додаткове підтвердження, однак нові дані розширили та певним чином змінили наші знання, що стосуються оптимальної діагностики, оцінки й лікування пацієнтів з ТЕЛА. Якщо порівнювати з попередньою версією, опублікованою в 2008 р., до нових аспектів поточної версії від 2014 року, що мають найбільшу клінічну значимість, належать:

- (1) Нещодавно виявлені фактори, що сприяють розвитку венозної тромбоемболії
- (2) Спрощення правил складання клінічних прогнозів

- (3) Стандартизовані за віком максимальні рівні D-димеру
- (4) Субсегментарна тромбоемболія легеневої артерії
- (5) Неочікувана, клінічно непередбачувана тромбоемболія легеневої артерії
- (6) Попереднє виділення груп з середнім ступенем ризику розвитку тромбоемболії легеневої артерії
- (7) Початок терапії антагоністами вітаміну К
- (8) Лікування та профілактика рецидивів венозної тромбоемболії за допомогою нових прямих антикоагулянтів
- (9) Ефективність та безпека реперфузійної терапії у пацієнтів, які входять до групи середнього ступеня ризику
- (10) Дострокова виписка зі стаціонару та лікування тромбоемболії легеневої артерії в домашніх умовах (амбулаторне)
- (11) Сучасні методи діагностики та лікування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії
- (12) Офіційні рекомендації щодо лікування тромбоемболії легеневої артерії під час вагітності та у онкохворих.

Згадані нові аспекти було включено у вже існуючі знання з тим, щоб запропонувати оптимальні та, за можливості, об'єктивно перевірені стратегії лікування хворих з підозрюваною або підтвердженою тромбоемболією легеневої артерії.

З метою зменшення обсягу друкованого тексту, додаткова інформація, таблиці, рисунки та посилання викладені як веб-додаток на веб-сайті ESC ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

## 2.1 Епідеміологія

Венозна тромбоемболія (ВТЕ) включає в себе два різних стани: тромбоз глибоких вен (ТГВ) і тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА). Венозна тромбоемболія є третім за поширеністю захворюванням серцево-судинної системи, що зустрічається із загальною частотою 100-200 випадків на 100 000 осіб населення на рік.<sup>1,2</sup> ВТЕ в гострій фазі може закінчуватись летально або переходити в хронічну форму з втратою дієздатності<sup>3-6</sup>, але її також часто можна попередити.

Гостра ТЕЛА є найтяжчим проявом ВТЕ. Оскільки в більшості випадків ТЕЛА розвивається внаслідок ТГВ, переважна кількість існуючих даних щодо епідеміології цього захворювання, факторів ризику та природної динаміки були отримані в ході досліджень з вивчення ВТЕ загалом.

Важко визначити епідеміологію ТЕЛА, оскільки вона може протікати безсимптомно або бути виявлена випадково<sup>2</sup>, а іноді першим проявом ТЕЛА стає раптова смерть.<sup>7,8</sup> Загалом, ТЕЛА є основною причиною смертності, поширеності захворювання та госпіталізації в Європі. Згідно з оцінками, складеними на базі епідеміологічної моделі, в 2004 році понад 317 000 летальних випадків в шести країнах Європейського Союзу (загальна кількість населення – 454,4 млн. чоловік) були пов'язані з ВТЕ. З них 34% становила раптова фатальна ТЕЛА, а 59% – смерті внаслідок не діагностованої раніше ТЕЛА. Правильний діагноз ТЕЛА при житті було поставлено тільки 7% пацієнтів, які передчасно померли. Оскільки пацієнти старше 40 років мають підвищений ризик розвитку ТЕЛА в порівнянні з молодшими особами і з кожним наступним десятиліттям цей ризик зростає майже вдвічі, очікується, що в майбутньому буде діагностовано ще більше випадків ТЕЛА (та, можливо, летальних випадків внаслідок ТЕЛА).<sup>9</sup>

За даними досліджень, частота розвитку ВТЕ у дітей становить від 53 до 57 випадків за рік на 100 000 госпіталізованих пацієнтів<sup>10,11</sup> та від 1,4 до 4,9 випадків на 100 000 осіб населення.<sup>12,13</sup>

### Коментар робочої групи:

*На жаль, в Україні немає статистичних даних відносно кількості венозних тромботичних ускладнень різних захворювань, але якщо застосувати Європейську*

статистику, то слід очікувати до 100 тисяч хворих на рік тільки із тромбоемболією легеневої артерії. Важаючи на те, що більшість ТЕЛА мають прихований характер, маскуючись під різні захворювання, малосимптомні прояви на тлі важкої хвороби і низької обізнаності населення та медичних працівників у чинниках і проявах цього стану, вона залишається мало діагностованою. У даній настанові головним питанням є діагностика, лікування та вторинна профілактика ТЕЛА, але її неможливо розглядати без тромбозів глибоких вен – головного чинника емболічних ускладнень. Крім того, багато попередніх досліджень вивчало хворих з обома проявами тромботичних венозних ускладнень, коли досить важко розпізнати джерело емболізації. Тому у тексті часто зустрічаються посилення на термін ВТЕ, яких поєднує ці близькі за патогенезом стани.

Поширеність ТГВ/ТЕЛА становить  $\approx 1,5$  випадки на 1000 осіб на рік; при цьому кількість випадків ТГВ приблизно в 2 рази перевершує число випадків ТЕЛА. Розвиток ТГВ/ТЕЛА можлива у будь-яких вікових групах, однак поширеність збільшується з віком. Вважають, що понад 50% всіх епізодів ТЕЛА виникає в осіб віком  $\geq 65$  років. ТЕЛА є однією з трьох найбільш поширених серцево-судинних причин смерті у світі (поряд з інфарктом міокарда та мозковим інсультом). Смертність при ТЕЛА в цілому досягає 15%, перевершуючи таку при інфаркті міокарда. Згідно з епідеміологічними даними, загальна смертність при ТЕЛА протягом 30 днів у західних країнах становить 9-11%, протягом 3 місяців може досягати 17%. Сучасна антикоагулянтна профілактика і терапія здатні істотно поліпшити прогноз при ТГВ/ТЕЛА. Серйозною проблемою після ТГВ/ТЕЛА є висока частота рецидивів, в тому числі після завершення стандартного по тривалості курсу антикоагулянтної терапії (особливо якщо їх розвиток було пов'язано з транзиторними факторами ризику, наприклад, травмою або хірургічним втручанням). Особи, які вижили після ТЕЛА, нерідко мають знижене якість життя, що обумовлено розвитком хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії та/або хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок (також позначається як посттромбофлебітичний синдром).

## 2.2 Фактори ризику

Перелік факторів (ризиків), що сприяють розвитку ВТЕ, представлено в Таблиці 1 веб-додатку. Виділено велику кількість зовнішніх та генетичних факторів схильності. Існує думка, що ВТЕ є результатом взаємодії між індивідуальними факторами ризику розвитку ВТЕ в окремого пацієнта (зазвичай постійного характеру) та факторами ризику, притаманними для групи пацієнтів (зазвичай тимчасового характеру). Вважається, що виникнення ВТЕ провокується наявністю протягом періоду від 6 тижнів до 3 місяців до діагностування<sup>14</sup> тимчасових чи зворотніх факторів ризику (таких як хірургічні втручання, травми, іммобілізація, вагітність, прийом пероральних контрацептивів або застосування гормонозамісної терапії) і не провокується, якщо згадані фактори відсутні. Також можливий розвиток ТЕЛА за відсутності будь-яких відомих факторів ризику. Наявність стійких (на відміну від провідних, тимчасових) факторів ризику може впливати на прийняття рішення стосовно тривалості антикоагулянтної терапії після першого епізоду ТЕЛА.

Поширена травма, хірургічне втручання, переломи нижніх кінцівок, заміна суглобів та ушкодження спинного мозку є потужними провокуючими факторами розвитку ВТЕ.<sup>9,15</sup> Онкологічні захворювання є широко відомим фактором схильності до виникнення ВТЕ. Ступінь ризику ВТЕ змінюється в залежності від типу раку;<sup>16,17</sup> найвищий ризик характерний для пухлин системи крові, раку легень, пухлин ШКТ, раку підшлункової залози та мозку. Крім цього, онкологічні захворювання є потужним фактором ризику смертності з будь-яких причин після епізоду ВТЕ.<sup>20</sup>

Серед жінок репродуктивного віку найпоширенішим фактором схильності до розвитку ВТЕ є застосування пероральних засобів контрацепції.<sup>21,22</sup> ВТЕ під час вагітності є основною причиною материнської смертності.<sup>23</sup> Найвищий ризик спостерігається протягом третього триместру вагітності та впродовж 6 тижнів після пологів і є майже в 60

разів вищим через 3 місяці після пологів, ніж у невагітних жінок.<sup>23</sup> Екстракорпоральне запліднення ще більше посилює ризик ВТЕ, асоційованої з вагітністю. В ході крос-секційного дослідження, дані щодо якого були отримані з реєстру Швеції, загальний ризик ТЕЛА (в порівнянні з ризиком у жінок відповідного віку, які народили свою першу дитину без застосування екстракорпорального запліднення) особливо збільшувався протягом першого триместру вагітності [відносний ризик (HR) 6,97; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,21-21,96]. Абсолютне число жінок, які страждали від ТЕЛА, було низьким в обох групах (3 і 0,4 випадки на 10 000 вагітностей в першому триместрі та 8,1 і 6,0 випадків на 10 000 вагітностей загалом).<sup>24</sup> У жінок посткліматеричного періоду, що отримують гормонозамісну терапію, спостерігаються дуже різні ступені ризику ВТЕ, що залежать від застосованих препаратів.<sup>25</sup>

Встановлено, що інфекції є поширеним провокуючим фактором госпіталізації пацієнтів з приводу ВТЕ.<sup>15,26,27</sup> Переливання крові та застосування стимуляторів еритропоезу також пов'язуються з підвищенням ризику розвитку ВТЕ.<sup>15,28</sup>

У дітей ТЕЛА зазвичай асоціюється з ТГВ та дуже рідко є неспровокованою. Ймовірними ініціюючими факторами ТЕЛА вважаються серйозні хронічні захворювання та центральні венозні катетери.<sup>29</sup>

Можна розглядати ВТЕ як складову широкого спектру серцево-судинних захворювань, при цьому такі поширені фактори ризику, як паління, надмірна вага, гіперхолестеринемія, гіпертензія та цукровий діабет,<sup>30-33</sup> є спільними і для захворювань артерій, зокрема атеросклерозу.<sup>34-37</sup> Однак, принаймні частково, тут може мати місце непрямий зв'язок, зумовлений впливом ішемічної хвороби серця та, у випадку паління, онкологічними захворюваннями.<sup>38,39</sup> Інфаркт міокарда та серцева недостатність посилюють ризик ТЕЛА,<sup>40,41</sup> і навпаки, пацієнти з ВТЕ мають підвищений ризик розвитку в подальшому інфаркту міокарда та інсульту.<sup>42</sup>

#### **Коментар робочої групи:**

*В якості сильних факторів ризиків вперше вказуються госпіталізація з приводу декомпенсації СН і фібриляція/тріпотіння передсердь, гострий інфаркт міокарда впродовж останніх 3 місяців, наявність в анамнезі ВТЕ також визначається як сильний ФР (в попередніх рекомендаціях розглядався як помірний). Виявлений ряд нових факторів помірнього ризику: аутоімунні захворювання, переливання крові, застосування еритропоетинів, операція екстракорпорального запліднення, інфекційні захворювання (пневмонія, інфекція сечових шляхів, ВІЛ), запальні захворювання кишківника, тромбоз поверіневих вен. Окрім того ідентифіковані нові фактори низького ризику: ЦД, АГ, передпологовий період. Традиційні фактори ризику ССЗ ЦД і АГ відповідальні за ризик розвитку СС ускладнень, пов'язаних з атеротромбозом, вказують на наявність патогенетичного схожесті ВТЕ та атеротромбозу.*

*Провідні модифіковані фактори ризику ТГВ/ТЕЛА включають ожиріння (підвищує ризик у 2,3 рази), артеріальну гіпертензію (підвищує ризик на 50%), цукровий діабет (на 40%), куріння (на 20%), гіперліпідемію (на 20%), а також вживання «нездорової їжі» (з низьким вмістом свіжих фруктів і овочів) і персистуючий емоційний стрес. Як видно, це ті ж фактори, які підвищують ризик розвитку інших серцево-судинних уражень, включаючи інфаркти міокарда та інсульти. Таким чином, даючи хворому ради щодо зміни способу життя з корекцією перерахованих вище факторів, лікар може сподіватися на одночасне зниження ризику ішемічної хвороби серця, інсультів, і ТГВ/ТЕЛА. Значна частина серед факторів ризику ТГВ/ТЕЛА відноситься до немодифікованих. Більш детально фактори ризику ТГВ/ТЕЛА представлені нижче. Ці фактори можуть бути постійними і транзиторними. Зв'язок ТГВ/ТЕЛА з транзиторними факторами ризику (такими як хірургічне втручання, травма, іммобілізація, прийом контрацептивів або естрогензамещающей терапії) експерти рекомендують розглядати як встановлену, якщо дія цих факторів припадало на період часу в межах 6 тижнів до 3 місяців до виникнення симптоматики ТГВ/ТЕЛА. Ризик ТГВ у пацієнтів, які піддавалися ортопедичним*

*хірургічним втручанням, зазвичай вище, ніж після неортопедических операцій. Ймовірність виникнення ТГВ/ТЕЛА найбільш висока протягом перших 2 тижнів після втручання; ризик також вважається підвищеним ще протягом 2-3 місяців після операції. Антитромботическая профілактика значно зменшує ризик періопераційних ТГВ/ТЕЛА. Частота ТГВ/ТЕЛА знижується із збільшенням тривалості тромбопрофілактики після великих ортопедичних втручань, а також (але в меншій мірі) онкологічних операцій. Така асоціація не продемонстрована для загально-хірургічних втручань. У більшості хворих з клінічними проявами ТГВ є проксимально розташовані тромби, які можуть ускладнюватися ТЕЛА (нерідко — безсимптомною) в 40-50% випадків. Розвитку ТГВ/ТЕЛА можуть сприяти гострі інфекції сечового і респіраторного тракту. У хворих з онкологічними захворюваннями ризик розвитку ТГВ/ТЕЛА приблизно в 2 рази вище, ніж у осіб без таких захворювань. Цей ризик зростає в міру збільшення терміну життя онкологічних хворих. Ризик ТЕЛА підвищений не тільки у пацієнтів з пухлинами підшлункової залози, шлунка, легенів, стравоходу, передміхурової залози, кишечника, але і в осіб з мієло- та лімфопроліферативними пухлинами. В осіб з неспровокованим ТГВ/ТЕЛА підвищений ризик виявлення онкологічних захворювань de novo (він становить близько 1-2% в рік). Останнім часом у західних країнах відзначається збільшення частоти розвитку ТГВ верхніх кінцівок (внаслідок більш частого імплантації штучних водіїв ритму, кардіовертерів-дефібриляторів, катетерів для хіміотерапії та парентерального харчування). Цей варіант ТГВ також може бути асоційований з розвитком ТЕЛА (хоча і значно рідше, ніж ТГВ нижніх кінцівок); крім того, він може поєднуватися з розвитком синдрому верхньої порожнистої вени.*

### **2.3 Природний перебіг захворювання**

Перші дослідження з вивчення перебігу ВТЕ проводились в 1960-х роках на базі відділень ортопедичної хірургії.<sup>43</sup> Свідчення, зібрані з моменту складання цього першого звіту, показують, що частота розвитку ТГВ є нижчою при неортопедичних хірургічних втручаннях. Найбільший ризик ВТЕ спостерігається протягом перших двох-трьох тижнів після операції і залишається високим впродовж двох-трьох місяців. Профілактичне застосування антитромботичних засобів значно знижує ризик розвитку ВТЕ в періопераційному періоді. Частота ВТЕ знижується при подовженні тривалості профілактики тромбозу після радикальних ортопедичних операцій та (меншою мірою) після операцій з приводу онкологічного захворювання, при цьому для загальної хірургії не відмічено цього взаємозв'язку.<sup>44,45</sup> У більшості пацієнтів з симптомним ТГВ спостерігається проксимальний тромбоз, ускладнений в 40-50% випадків ТЕЛА, часто без клінічних проявів.<sup>44,45</sup>

За даними з реєстрів та виписок у невідібраних пацієнтів з ТЕЛА або ВТЕ показники 30-денної смертності з усіх причин становили від 9% до 11%, а показники смертності протягом трьох місяців – від 8,6% до 17%.<sup>46-48</sup> Після гострого епізоду ТЕЛА часто спостерігається неповне розчинення тромбів в легенях, про що свідчать дефекти перфузії легень. В одному дослідженні перфузійна сцинтиграфія легень показала наявність аномалій у 35% пацієнтів через рік після гострого епізоду ТЕЛА, незважаючи на те, що в 90% випадків ступінь обструкції судин легень становив < 15%.<sup>49</sup> В двох порівняно недавніх когортних дослідженнях за участі 173 і 254 пацієнтів показник частоти становив майже 30%.<sup>50,51</sup> За сучасними оцінками, частота випадків підтвердженої хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (СТЕРН – ХТЕЛГ) після неспровокованого виникнення ТЕЛА становить близько 1,5% (з широким діапазоном значень, отриманим переважно в дослідженнях на невеликих групах), при цьому більшість випадків трапляються протягом 24 місяців після індексного епізоду.<sup>52,53</sup>

Ризик рецидивів ВТЕ розглядався більш детально.<sup>54-56</sup> Згідно з накопиченими даними, загальна частка пацієнтів з *ранніми* рецидивами ВТЕ (що отримують терапію антикоагулянтами) становить 2,0% через 2 тижні, 6,4% через 3 місяці і 8% через 6 місяців. Дані останніх рандомізованих досліджень із застосуванням антикоагулянтів (що

обговорюються в пункті про лікування в гострій фазі) вказують, що протягом останнього часу частота рецидивів, можливо, суттєво зменшилась. Найвища частота розвитку рецидивів спостерігається впродовж перших двох-трьох тижнів і в подальшому поступово знижується. Під час раннього періоду такі окремі фактори, як наявність онкологічного захворювання в активній стадії та неспроможність швидко досягти терапевтичних рівнів антикоагуляції, зумовлюють підвищення ризику виникнення рецидивів.<sup>56,57</sup>

Згідно з повідомленнями, загальна частка пацієнтів з *пізними* рецидивами ВТЕ (через шість місяців і в більшості випадків після припинення антикоагулянтної терапії) досягала 13% через 1 рік, 23% через 5 років і 30% через 10 років.<sup>56</sup> Загалом, здається, що частота рецидивів не залежить від клінічних проявів (ТГВ або ТЕЛА) першого епізоду, але рецидиви ВТЕ вірогідно виникають в тій самій клінічній формі, що й індексний епізод (тобто, якщо спостерігається рецидив ВТЕ після ТЕЛА, ймовірніше за все відбудеться новий епізод саме ТЕЛА). Рецидиви виникають частіше після множинних епізодів ВТЕ, ніж після одиночного, та після неспровокованої ВТЕ, ніж при тимчасових факторах ризику, зокрема хірургічних втручаннях.<sup>58</sup> Частота рецидивів також вища у жінок, які продовжують приймати гормони після епізоду ВТЕ, та у хворих, які мали ТЕЛА або тромбоз проксимальних вен, а не дистальних (вени гомілки). З іншого боку, існують фактори, зв'язок яких з розвитком пізніх рецидивів остаточно не встановлено, що включають вік, чоловіча стать,<sup>59,60</sup> сімейний анамнез ВТЕ та збільшення індексу маси тіла.<sup>54,56</sup> Підвищення рівня D-димеру під час антикоагуляційної терапії або після її припинення вказує на підвищений ризик розвитку рецидиву;<sup>61-63</sup> з іншого боку, поодинокі тромбофілічні дефекти мають низьку прогностичну цінність, а антикоагуляційна терапія, яка проводиться виходячи з даних тестів на тромбофілію, як показує практика, не зменшує частоту рецидивів ВТЕ.<sup>64,65</sup>

#### **Коментар робочої групи:**

1. Слід прокоментувати тривалість профілактики тромбозів після ортопедичних втручань, у загальній хірургії, у хворих з онкологією.

2. Які є дані відносно ризику ТЕЛА у хворих із тромбозом суперфіціальних вен і необхідність тромбопрофілактики для попередження її виникнення.

3. Чи є різниця у ризику виявлення епізодів ВТЕ за статтю?

4. Чи є доцільним додати у цей розділ матеріал відносно оцінки ризику ВТЕ як у хірургічних, так і терапевтичних хворих, в інтенсивній терапії, акушерстві, педіатрії для обґрунтування необхідності проведення первинної профілактики у обох категорій хворих (це шкали, біомаркери)? Вони мають бути застосовані у інших фахових рекомендаціях і потребують посилання на літературне джерело.

#### **2.4 Патофізіологія**

Гостра ТЕЛА впливає як на кровообіг, так і на процес газообміну. Правошлуночкова (ПШ) недостатність внаслідок перевантаження тиском вважається основною причиною смерті при тяжкій ТЕЛА.

Підвищення тиску в легеневій артерії відбувається тільки, якщо тромбоемболами закупорено більше 30-50% загальної площі поперечного перетину русла легеневої артерії.<sup>66</sup> Індуковане ТЕЛА звуження судин, яке зумовлюється вивільненням тромбоксану А2 та серотоніну, сприяє первинному збільшенню легеневого судинного опору після ТЕЛА,<sup>67</sup> яке можна ліквідувати за допомогою судинорозширюючих засобів.<sup>68,69</sup> Анатомічна обструкція та вазоконстрикція приводять до підвищення легеневого судинного опору та пропорційного зниження піддатливості артерій.<sup>70</sup>

Різке зростання легеневого судинного опору викликає розширення ПШ, внаслідок чого змінюються скорочувальні властивості міокарду правого шлуночка згідно з законом Франка-Старлінга. Збільшення тиску та об'єму в правому шлуночку приводить до посилення напруження в його стінках та розтягування міоцитів. Подовжується час скорочення ПШ, а нейрогуморальна активація викликає стимуляцію інотропної та

хронотропної функції. Разом з системною вазоконстрикцією згадані компенсаторні механізми збільшують тиск в легеневій артерії, поліпшуючи кровоток через заблоковане легенеve судинне русло і у такий спосіб забезпечується тимчасова стабілізація системного тиску крові (АТ).<sup>71</sup> Негайна адаптація можлива в обмеженому обсязі, оскільки не призначений для цього правий шлуночок (ПШ) з тонкими стінками може створювати середній тиск в легеневій артерії не вище 40 мм рт.ст.

Внаслідок подовження часу скорочення ПШ до етапу ранньої діастолі в лівому шлуночку, міжшлуночкова перетинка відхиляється вліво.<sup>72</sup> Десинхронізація шлуночків може посилюватись виникненням блокади правої ніжки пучка Гіса. В результаті цього ускладнюється наповнення лівого шлуночка (ЛШ) на етапі ранньої діастолі, що може привести до зниження серцевого викиду та сприяти розвитку системної гіпотензії й гемодинамічної нестабільності.<sup>73</sup>

Як зазначено вище, надмірна нейрогуморальна активація при ТЕЛА може бути наслідком як аномального напруження в стінках ПШ, так і циркуляторного шоку. Виявлення масивних інфільтратів в міокарді ПШ у пацієнтів, які померли на протязі 48 годин після гострої ТЕЛА можна пояснити високим рівнем епінефрину, що виділяється при індукованому ТЕЛА «запаленні міокарду».<sup>74</sup> Така запальна реакція може зумовлювати вторинну гемодинамічну дестабілізацію, що іноді виникає через 24-48 годин після гострої ТЕЛА, хоча в деяких випадках як альтернативне пояснення може також застосовуватись ранній рецидив ТЕЛА.<sup>75</sup>

На додаток до цього, зв'язок між підвищеним рівнем циркулюючих біомаркерів ураження міокарда та раннім несприятливим результатом хвороби свідчить, що ішемія ПШ відіграє важливу патофізіологічну роль під час гострої фази ТЕЛА.<sup>76-78</sup> Хоча інфаркт ПШ після ТЕЛА зустрічається рідко, ймовірно, що дисбаланс між обсягом надходження кисню та потребою в ньому може викликати ураження кардіоміоцитів та ще більше знизити скорочувальну здатність.

Узагальнені дані щодо шкідливого впливу гострої ТЕЛА на міокард правого шлуночка та кровообіг представлено на *Рис. 1*.



*Рис. 1* Ключові фактори, що сприяють розвитку гемодинамічного колапсу при гострій тромбоемболії легеневої артерії

Дихальна недостатність при ТЕЛА є переважно наслідком гемодинамічних розладів.<sup>79</sup> В результаті низького серцевого викиду відбувається зменшення насичення змішаної венозної крові киснем. Крім цього, ділянки зниженого кровотоку в закупорених судинах разом з ділянками надмірного кровотоку в капілярному руслі, що забезпечується неушкодженими судинами, приводять до вентиляційно-перфузійного дисбалансу, який



сприяє розвитку гіпоксемії. У майже третини пацієнтів на ехокардіографії (Ехо-КГ) виявляють скидання крові справа наліво через відкрите овальне вікно. Причиною цього явища є інверсний перепад тиску між правим і лівим передсерддями, що може викликати тяжку гіпоксемию й збільшувати ризик парадоксальної емболії та інсульту.<sup>80</sup> Крім цього, навіть якщо вони не впливають на гемодинаміку, невеликі дистальні емболи можуть утворювати ділянки внутрішньоальвеолярної кровотечі і приводити до кровохаркання, плевриту та плеврального випоту, зазвичай слабого ступеню. Такі клінічні прояви називають «інфарктом легені». Вплив цього розладу на процес газообміну є зазвичай незначним, за винятком пацієнтів з попередньо існуючими захворюваннями серця і органів дихання.

### **Коментар робочої групи:**

1. *Вважаємо за доцільне розділ патофізіологічних зрушень під час емболізації легеневої артерії розпочати з патофізіології венозного тромбозу як чинника ТЕЛА:*

#### *2.14.1 Патофізіологія венозного тромбоутворення*

*Ще 150 років тому Рудольф Вірхов дав характеристику стану з підвищеним ризиком тромбоутворення – порушення цілостності (структури) стінки судини та плинності крові у судині (найчастіше це стаз крові), підвищена готовність крові до згортання (Reitsma PH, Versteeg HH, Middeldorp S. Mechanistic view of risk factors for venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012;32:563–568.). На той час ще не було термінів тромб, ембол (він ввів їх у клінічну практику), не були відомі і фактори згортання крові (це вже 20-те сторіччя). Проте, сучасне уявлення про тромбоутворення у венозних судинах мало чим відрізняється від епохи Р.Вірхова. Стаз крові (зменшення швидкості плинності крові, поява турбулентних потоків) викликає розтягнення стінки судини, появу елементів локальної гіпоксії, стимулює прооксидантний стрес і нейроендокринну систему, що призводить до активації клітин ендотелію судини. Ця активація характеризується експресією молекул адгезії – селектинів і зниженням продукції оксиду азота, який має антитромботичні властивості (Lowe GD. Virchow's triad revisited: abnormal flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33:455–7.; Kroegel C, Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism; epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Respiration* 2003;70:7–30.). Саме через цей механізм реалізуються процеси активації клітинних елементів крові, – тромбоцитів, нейтрофілів, моноцитів, – та створення їх комплексів. Слід зазначити, що активовані клітини ендотелію судини, моноцити крові вивільняють мікрочастинки (так звані мікропартікли), багаті на тканинний тромбoplastин. Ці мікрочастинки приєднуються до молекул адгезії на ушкодженій поверхні судини та ініціюють каскад згортання крові у цьому місці з продукуванням багатого на фібрин тромба (Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1467–71). Крім того, стаз крові призводить до зменшення виведення активованих факторів згортання крові (Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest* 2012;122:2331–6.)*

*Слід відзначити, що зазначені процеси більше активовані у хворих із порушеннями периферичного кровотоку та набряковим синдромом (імобілізація при переломах та накладанні гіпсу на тлі набряку кінцівки, набряки ніг на тлі СН із зниженим серцевим викидом, здавлення венозних судин у вагітних та ін.), станів із активацією системного запального процесу (до нього зараз відносять не тільки інфекційні процеси у легенях і суглобах, але й наявність цукрового діабету, артеріальної гіпертензії) з підвищеним вивільненням тканинного тромбoplastину, порушенням функції ендотелію судин, зменшенням фібринолітичного потенціалу крові. У хворих з підвищеним ризиком розвитку тромбозів відносять хворих з високим рівнем фібриногену, фактору Фон Віллебранта, який пов'язують як з активацією прозапальних процесів, так і протромботичним станом внаслідок участі у процесі згортання крові і тромбоутворення. Найчастішими локалізаціями тромбоутворення у хворих на ТЕЛА є*

глибокі судини нижніх кінцівок та судини тазу, які у більшості випадків з летальними наслідками мали асимптомний характер (Sandler DA, Martin JF. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? J R Soc Med 1989; 82(4):203-205). Проте, емболізація легеневої артерії має місце не у всіх випадках ТГВ – біля 20% тромбів вен гомілки здатні розповсюджуватись до вен стегна, а 50% від них здатні здійснювати емболізацію легеневої артерії (Alpert JS, Dalen JE. Epidemiology and natural history of venous thromboembolism. Prog Cardiovasc Dis 1994; 36(6):417-422).

2. З клінічної точки зору слід пам'ятати про минулість проявів перевантаження правого шлуночка на тлі гострої емболізації легеневої артерії. Навіть після важкого клінічного стану (обструктивний кардіогенний шок, епізод миготливої аритмії, фібриляція шлуночків із успішною реанімацією) почуття хворого і основні показники гемодинаміки та газообміну можуть покращуватись внаслідок зменшення тиску у легеневій артерії.

3. Розвиток гострого набряку легень у хворого на ТЕЛА теж може відбуватися внаслідок збільшення проникливості альвеоло-капілярного бар'єру? На тлі нейрогуморальної активації.

4. Слід усвідомлювати, що підвищення кардіоспецифічних маркерів ушкодження серця у хворих на ТЕЛА може бути пов'язане не тільки із перевантаженням правого шлуночка, але і з погіршення коронарного кровотоку у хворих на ІХС із гемодинамічно значущими стенозами коронарних артерій серця.

## 2.5 Клінічна класифікація тяжкості тромбоемболії легеневої артерії

Клінічна класифікація тяжкості епізоду гострої ТЕЛА складена на базі оцінки ризику ранньої смертності, пов'язаної з ТЕЛА, що визначається як госпітальна смертність або смертність впродовж 30 днів (Рис. 2). Представлена стратифікація, що має важливе значення як для діагностичних, так і для терапевтичних стратегій, запропонованих в цих настановах, виходить з даних клінічного стану пацієнта на момент оцінки, при цьому ТЕЛА високого ступеню ризику підозрюється чи підтверджується за наявності шоку чи стійкої артеріальної гіпотензії, а ТЕЛА невисокого ступеню ризику – за відсутності згаданих факторів.

### Коментар робочої групи:

Тріада Вірхова включає: 1) локальну травматизацію судинної стінки; 2) гіперкоагуляцію; 3) стаз крові.

У розвитку ТГВ/ТЕЛА важливу роль відводять комбінації дії перерахованих вище факторів ризику, можливо також у поєднанні з вродженою чи набутою схильністю до гіперкоагуляції (іноді використовується термін «тромбофілія»).

Гіперкоагуляція. Серед вроджених тромбофілії з ТЕЛА найбільш часто асоціацію-ціровані мутації генів фактора V Лейдена і протромбіну, рідше – стану з вродженим дефіцитом антитромбіну, а також протейнів С і S. Клінічна значущість тестування цих факторів коагуляції у осіб з ТЕЛА поки не доведена. Серед придбаних тромбофілії найбільш частою є антифосфоліпідний синдром (характеризується венозними та/або артеріальними тромбозами, повторними перериваннями вагітності, виявленням в крові антифосфоліпідних аутоантитіл).

Зв'язок ТГВ нижніх кінцівок і ТЕЛА. Вже згадувалося про дуже тісного зв'язку між ТГВ нижніх кінцівок і ТЕЛА. Тромб, що сформувався локально в системі глибоких вен ніг, може відділятися від місця свого утворення і переноситися потоком крові спочатку в нижню порожнисту вену, потім у праве передсердя, ПШ і, нарешті, обтуріровать структури пульмонального артеріального русла. Тромб дуже великого розміру може викликати емболізацію в області загального стовбура або біфуркації легеневої артерії; проте частіше розвивається емболія менш великих її гілок. Відсутність ультразвукових даних про ТГВ у значної частини пацієнтів з ТЕЛА може бути пов'язано з тим, що сам

тромб в місці свого первісного знаходження вже відсутня, а локальні зміни стінки вени просто не вдається візуалізувати.

Дисфункція правого шлуночка (рис. 1). Найбільш важливими факторами, що визначають розвиток дисфункції правого шлуночка в осіб з ТЕЛА, є ступінь вираженості обструкції пульмонального судинного русла, а також наявність передуючих серцево-судинних і респіраторних захворювань. Зі збільшенням тяжкості обструкції в системі легеневої артерії тиск у ній зростає; його подальшому зростанню можуть також сприяти секреція вазоактивних медіаторів, таких як серотонін, рефлекторна пульмональна вазоконстрикція і гіпоксемія. Все це сприяє розвитку гострої (а в подальшому, можливо, і хронічної) перевантаженню правого шлуночка тиском, збільшення напруги його стінок і порушення скоротливості.

Міжшлуночковий взаємодія, коронарна перфузія. При ТЕЛА внаслідок гострої дилатації правого шлуночка відбувається зміщення міжшлуночкової перегородки в бік лівого шлуночка, що може сприяти порушенню його діастолічного наповнення. У свою чергу, це сприяє зниженню серцевого викиду і рівня артеріального тиску, а також зменшенню коронарної перфузії та розвитку ішемії міокарда. Підвищена напруга правого шлуночка при масивній ТЕЛА, з одного боку, істотно зменшує кровотік в басейні правої коронарної артерії, а з іншого боку, збільшує потребу міокарда правого шлуночка у кровопостачанні. Поєднання цих механізмів створює передумови для розвитку ішемії в цій зоні міокарда. Персистенція такого стану потенційно загрожує розвитком циркуляторного колапсу і летального результату.

Деякі інші патофізіологічні ефекти ТЕЛА:

- підвищення судинного опору в системі легеневої артерії через-судинної обструкції, гіперпродукції нейрогуморальних факторів і активації судинних барорецепторів;
- порушення газообміну внаслідок збільшення альвеолярного «мертвого простору» через судинної обструкції;
- гіпоксемія, пов'язана з альвеолярної гіповентиляції;
- вентиляційно-перфузійні порушення;
- дефекти транспорту  $CO$  через зменшення площі поверхні газообміну;
- бронхоконстрикція;
- набряк легенів, легеневі геморагії, порушення утворення сурфактанту.

Зважаючи на те, що одним із основних чинників, що визначають прогноз ТЕЛА, є швидкість надання медичної допомоги, важливе місце в алгоритмі діагностики та лікування ТЕЛА має до госпітальний етап. Догоспітальний етап включає надання медичної допомоги хворим з гострими порушеннями мозкового кровообігу з моменту звернення хворого (або його представників) за медичною допомогою до моменту госпіталізації. Втрата часу на етапах розпізнавання перших клінічних ознак захворювання, виклика швидкої допомоги, очікування та транспортування до стаціонару, несвоєчасний початок надання допомоги лікарями швидкої допомоги, можуть мати фатальні наслідки для хворого. Тому вкрай важливу роль відіграє відповідна підготовка персоналу швидкої допомоги, а також складання інформаційних листів для хворих з підвищеним ризиком ТЕЛА та їх оточуючих з метою своєчасного розпізнавання перших симптомів ТЕЛА в разі неважкого перебігу захворювання та негайного прийняття правильних рішень в разі дестабілізації гемодинаміки.

У момент виникнення перших клінічних ознак ТЕЛА, пацієнт або його родичі повинні звернутися за медичною допомогою до СШМД. Швидке звернення до СШМД зменшує проміжок часу від появи симптомів хвороби до госпіталізації в лікарню. Оцінка стану пацієнта з ТЕЛА починається диспетчером СШМД, який спілкується з пацієнтом (або його представником) по телефону. При підозрі на ТЕЛА диспетчер СШМД забезпечує негайне спрямування бригади екстреної медичної допомоги (БЕМД) до хворого.

Медична допомога на догоспітальному етапі повинна бути надана хворим з ТЕЛА з початку розвитку перших ознак захворювання. БЕМД виконує протокол надання екстреної медичної допомоги хворим з підозрою на ТЕЛА, у випадку колаптоїдного стану або шоку забезпечує прохідність дихальних шляхів, стабілізацію кровообігу, проводить введення тромболітичних препаратів, запобігає розвитку гіпоксемії, а потім негайно транспортує пацієнта у найближчу, найбільш відповідну для пацієнта, установу. Попереднє повідомлення приймаючого ВНД про майбутнє прибуття потенційного хворого, разом з інформацією про супутні захворювання і приблизний час появи симптомів хвороби, прискорить подальшу оцінку стану хворого..

Для швидкої діагностики ТЕЛА та оцінки стану у хворого із стабільною гемодинамікою слід використовувати шкали PESI або sPESI, також хворому на догоспітальному етапі повинна бути проведена ЕКГ та визначений рівень Д-димерів.

Пацієнти з симптомами ТЕЛА повинні бути без зволікання доставлені в найближче стаціонарне (реанімаційне) відділення, в якому є можливість уточнення діагнозу та надання спеціалізованої допомоги.. На шляху до стаціонару слід моніторувати основні життєві показники (АТ, ЕКГ) та забезпечити венозний доступ.

Алгоритм надання медичної допомоги на догоспітальному етапі сприяє ухваленню рішення і наданню допомоги при ТЕЛА. Очевидно, що система надання медичної допомоги при використанні послідовних протоколів з можливістю невідкладного лікування; транспортні протоколи; зв'язок між лікарнями та екстреною медичною допомогою, стандартні протоколи лікування і механізми транспортування пацієнта з віддалених/сільських районів впливають на смертність від ТЕЛА.

Для підвищення ефективності та етапності обстеження та лікування хворих з ТЕЛА доцільно створення спеціалізованого транспортного протоколу.

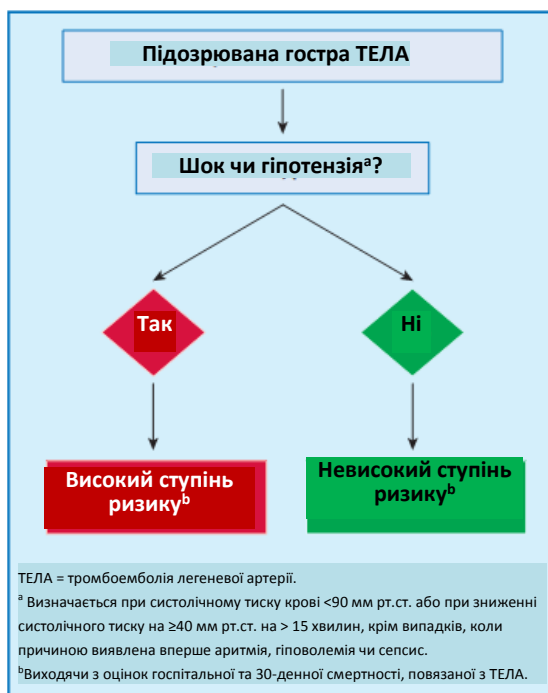


Рис. 2 Первинна стратифікація ризиків при гострій ТЕЛА

#### Коментар робочої групи:

Наведений у даних рекомендаціях ризик оцінювали на основі можливості розвитку смерті хворого на протязі перших 30 діб захворювання. Проте, слід пам'ятати, що довготривалий прогноз погіршен у хворих із збереженим високим тиском у легеневій артерії, що пов'язано з гемодинамічними і протромботичними чинниками. Тому, в подальшому приділяється увага не тільки гострої нестабільності гемодинаміки, яка є

загрозою для життя і свідчить про дуже великий емболізації і необхідність термінової реваскуляризації, але і питанням субмасивної емболізації із ознаками перевантаження та/або дисфункції правого шлуночка. Саме ця група хворих, яка за загальними критеріями є гемодинамічно стабільною, формує майбутню когорту хворих з високим ризиком ускладнень. Тому автори рекомендацій ввели новий щабель ризику (проміжний) із виділенням хворих з рекомендованою тромболітичною терапією.

### 3. Діагностика

В цій Настанові з метою клінічного застосування використовується термін «підтверджена ТЕЛА», який означає, що вірогідність виникнення ТЕЛА є досить високою й вимагає призначення специфічного лікування, а термін «виключена ТЕЛА» означає, що вірогідність розвитку ТЕЛА є настільки малою, що виправдовує утримання від специфічного лікування з прийнятно низьким ступенем ризику.

#### 3.1 Клінічні прояви

Клінічні ознаки та симптоми ТЕЛА не є специфічними (Таблиця 3), внаслідок чого своєчасна діагностика цього захворювання часто не здійснюється. Якщо в окремого пацієнта, клінічні прояви викликають підозри щодо розвитку ТЕЛА, необхідно оперативно провести додаткове об'єктивне обстеження. У більшості пацієнтів підозри щодо ТЕЛА виникають за наявності задишки, болю у грудях, передсинкопального чи синкопального стану та/або кровохаркання.<sup>81–83</sup>

Артеріальна гіпотензія й шок виникають рідко, проте є важливими клінічними проявами, оскільки можуть свідчити про ТЕЛА центральних судин та/або суттєве зменшення гемодинамічного резерву. Непритомність виникає не часто, проте може розвиватись незалежно від наявності гемодинамічної нестабільності.<sup>84</sup> Зрештою, ТЕЛА може протікати повністю безсимптомно та виявлятися випадково під час проведення обстеження з метою діагностики іншого захворювання або під час розтину.

Біль у грудях є частим симптомом ТЕЛА, що зазвичай виникає внаслідок подразнення плеври через інфаркт легенів, спричинений емболією периферичних судин.<sup>85</sup> При ТЕЛА центральних судин біль у грудях може мати типовий для стенокардії характер, що також може свідчити про ішемію ПШ та вимагає проведення диференційованої діагностики на наявність гострого коронарного синдрому (ГКС) або розшарування аорти. В разі центральної форми ТЕЛА може спостерігатись гостра і тяжка задишка, тоді як при невеликій периферичній ТЕЛА задишка часто є незначною й може мати тимчасовий характер. У пацієнтів з існуючою серцевою недостатністю або захворюваннями легенів прогресування задишки може бути єдиним симптомом ТЕЛА.

Таблиця 3. Клінічні характеристики пацієнтів з підозрою на ТЕЛА у відділенні інтенсивної терапії (за матеріалами Поллака та інших (Pollack et al.) 2011 рік).<sup>82</sup>

| Ознака                                   | ТЕЛА підтверджено<br>(n=1880) | ТЕЛА не підтверджено<br>(n=528) |
|--|-------------------------------|---------------------------------|
| Задишка                                  | 50%                           | 51%                             |
| Плевральний біль                         | 39%                           | 28%                             |
| Кашель                                   | 23%                           | 23%                             |
| Загрудинний біль                         | 15%                           | 17%                             |
| Жар                                      | 10%                           | 10%                             |
| Кривохаркання                            | 8%                            | 4%                              |
| Непритомність                            | 6%                            | 6%                              |
| Біль в одній нижній кінцівці             | 6%                            | 5%                              |
| Ознаки ТГВ (припухлість однієї кінцівки) | 24%                           | 18%                             |

ТГВ – тромбоз глибоких вен

Відомості про фактори схильності до розвитку ВТЕ дуже важливі для визначення вірогідності виникнення ТЕЛА, рівень якої підвищується разом зі збільшенням їх кількості, однак у 30% пацієнтів з ТЕЛА будь-які провокуючі фактори не виявляються.<sup>86</sup> Гіпоксемія вважається типовою ознакою гострої ТЕЛА, що визначається під час проведення аналізу на гази крові, проте до 40% пацієнтів мають нормальний рівень насичення артеріальної крові киснем, а 20% – нормальний альвеолярно-артеріальний градієнт за киснем.<sup>87,88</sup> Наявність гіпокапнії також є досить частою ознакою захворювання. На рентгенограмі грудної клітини часто виявляють відхилення від норми, проте, незважаючи на переважно неспецифічний характер цього дослідження щодо діагностики ТЕЛА, його проведення може бути корисним для виключення інших причин задишки або болю у грудях.<sup>89</sup> Зміни на електрокардіограмі свідчать про напруження ПШ, зокрема інверсія зубця Т у відведеннях V1-V4, комплекс QR в V1, класичний тип S1Q3T3 та неповна чи повна блокада правої ніжки пучка Гіса можуть допомогти у постановці діагнозу. Проте, такі зміни на електрокардіограмі, зазвичай, характерні для важких випадків ТЕЛА;<sup>90</sup> при менш серйозних формах єдиним відхиленням від норми може бути синусова тахікардія, що спостерігається у 40% пацієнтів. Зрештою, гостра ТЕЛА може протікати з передсердною аритмією, найчастіше фібриляцією передсердь.

#### **Коментар робочої групи:**

*Для клінічної діагностики ТЕЛА треба мати постійну настороженість відносно розвитку цього ускладнення та робити клінічні висновки на основі констеляції послідовності і вираженості різних клінічних ознак і симптомів. У хворих на гостру ТЕЛА біль у грудях спочатку має центральний характер і потребує диференційної діагностики із ГКС, спонтанним пневмотораксом (його кількість у забрудненому навколишньому повітрі збільшилась), розширюючою аневризмою аорти. Для всіх цих станів є свої методи оцінки, але може бути і поєднання двох станів, коли у хворого на хронічну ІХС і розвиток ТЕЛА, може виникнути гострий інфаркт міокарда лівого шлуночка. Зміни ЕКГ, які свідчать про перевантаження правого шлуночка, теж можуть мати мимущий характер внаслідок зменшення тиску у легеневій артерії і стабілізації гемодинаміки. Одним із найбільш характерних ознак субмасивної емболії, крім задишки (у спокої або під час невеликого навантаження), є стійка синусова тахікардія.*

### **3.2 Оцінка клінічної вірогідності**

Незважаючи на те, що окремі симптоми, ознаки й результати традиційних тестів не мають достатньої чутливості та специфічності, клінічна оцінка їх сукупності або застосування правил складання прогнозів дозволяють розподілити пацієнтів з підозрами на ТЕЛА на окремі категорії з клінічною або передтестовою вірогідністю, що відповідає збільшенню фактичної поширеності підтвердженої ТЕЛА. Оскільки показник післятестової вірогідності ТЕЛА (що, зокрема, виявляється за результатами комп'ютерної томографії) залежить не тільки від характеристик самого діагностичного обстеження, але й від ступеня передтестової вірогідності, цей показник став ключовим елементом усіх алгоритмів діагностичних обстежень на наявність ТЕЛА.

Вагомість клінічної оцінки було підтверджено результатами кількох розширених досліджень,<sup>91-93</sup> включаючи «Проспективне дослідження методів діагностики тромбоемболії легеневої артерії» (PIOPED).<sup>94</sup> Слід зауважити, що клінічна оцінка, зазвичай, включає проведення типових досліджень, зокрема, рентгенографії грудної клітини та електрокардіограми, з метою диференціальної діагностики. Однак клінічним оцінкам бракує стандартизації, у зв'язку з чим було розроблено кілька детальних правил складання клінічних прогнозів. Одним з найчастіше застосовуваних прогностичних правил є правило, запропоноване Уеллсом та співавторами (Wells et al.) (Таблиця 4).<sup>95</sup> Це правило пройшло розширену валідацію з використанням як триступеневої класифікації

(низька, середня та висока вірогідність ТЕЛА), так і двоступеневої класифікації (ймовірна наявність ТЕЛА чи відсутня ймовірність наявності ТЕЛА).<sup>96-100</sup> Правило є простим і ґрунтується на інформації, яку можна легко отримати; з іншого боку, вагомість одного суб'єктивного фактора («альтернативний діагноз є менш вірогідним, ніж ТЕЛА») може зменшити рівень відтворюваності правила Уеллса різними дослідниками.<sup>101-103</sup>

Переглянута Женевська шкала також є простим і стандартизованим методом (Таблиця 4).<sup>93</sup> Обидва правила пройшли належну валідацію.<sup>104-106</sup>

Нещодавно згадані дві шкали – Уеллса і Женевська – були спрощені з метою поширення їх застосування в клінічній практиці (Таблиця 4)<sup>107,108</sup> й пройшли зовнішню валідацію.<sup>105,109</sup> Незалежно від того, яка шкала застосовується, пропорція пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА орієнтовно становить 10% у категорії з низьким рівнем вірогідності, 30% – у категорії із середнім рівнем вірогідності та 65% – у категорії з високим клінічним рівнем вірогідності при використанні трирівневої класифікації.<sup>104</sup> У разі використання дворівневої класифікації відсоток пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА, які належать до категорії з ймовірною відсутністю ТЕЛА, орієнтовно становить 12%.<sup>104</sup>

Таблиця 4. Правила клінічного прогнозування ТЕЛА

| Параметри   | Бали для прийняття клінічних рішень    |                                      |
|---|--|--------------------------------------|
|   | Оригінальна версія <sup>95</sup>       | Спрощена версія <sup>107</sup>       |
| <b>Шкала Уеллса</b>   |  |                                      |
| Попередні випадки ТЕЛА або ТГВ  | 1,5                                    | 1                                    |
| Частота серцевих скорочень $\geq 100$ уд/хвил.                                      | 1,5                                    | 1                                    |
| Хірургічне втручання чи іммобілізація протягом останніх чотирьох тижнів             | 1,5                                    | 1                                    |
| Кровохаркання   | 1                                      | 1                                    |
| Злоякісна пухлина, що активно розвивається  | 1                                      | 1                                    |
| Клінічні ознаки ТГВ   | 3                                      | 1                                    |
| Альтернативний діагноз є менш вірогідним ніж ТЕЛА                                   | 3                                      | 1                                    |
| <b>Клінічна вірогідність</b>  |  |                                      |
| <i>Трирівнева шкала</i>   |  |                                      |
| Низька  | 0-1                                    | Відомості відсутні                   |
| Середня   | 2-6                                    | Відомості відсутні                   |
| Висока  | $\geq 7$                               | Відомості відсутні                   |
| <i>Дворівнева шкала</i>   |  |                                      |
| Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА   | 0-4                                    | 0-1                                  |
| Ймовірна наявність ТЕЛА   | $\geq 5$                               | $\geq 2$                             |
| <b>Переглянута Женевська шкала</b>  | <b>Оригінальна версія<sup>93</sup></b> | <b>Спрощена версія<sup>108</sup></b> |
| Попередні випадки ТЕЛА або ТГВ  | 3                                      | 1                                    |
| Частота серцевих скорочень<br>75-94 уд/хвил   | 3                                      | 1                                    |
| $\geq 95$ уд/хвил.  | 5                                      | 2                                    |
| Хірургічне втручання чи переломи протягом останнього місяця                         | 2                                      | 1                                    |
| Кровохаркання   | 2                                      | 1                                    |
| Злоякісна пухлина, що активно розвивається  | 2                                      | 1                                    |
| Біль в одній нижній кінцівці  | 3                                      | 1                                    |
| Біль при пальпації глибоких вен нижньої кінцівки та набряки однієї нижньої кінцівки | 4                                      | 1                                    |
| Вік $> 65$ років  | 1                                      | 1                                    |
| <b>Клінічна вірогідність</b>  |  |                                      |
| <i>Трирівнева шкала</i>   |  |                                      |
| Низька  | 0-3                                    | 0-1                                  |
| Середня   | 4-10                                   | 2-4                                  |

|                                     |           |          |
|-------------------------------------|-----------|----------|
| Висока                              | $\geq 11$ | $\geq 5$ |
| Дворівнева шкала                    |           |          |
| Відсутня ймовірність наявності ТЕЛА | 0-5       | 0-2      |
| Ймовірна наявність ТЕЛА             | $\geq 6$  | $\geq 3$ |

уд/хвил. – ударів на хвилину, ТГВ – тромбоз глибоких вен, ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

### Коментар робочої групи:

У хворих на ТЕЛА немає патогномонічних симптомів. Однак ТЕЛА має характерний симптомокомплекс, особливо якщо є підтвердження перевантаження ПШ, виявленої за допомогою інструментальних методів дослідження.

Велику увагу заслуговує шкала оцінки ризику VTE Caprini (2010). Безперечною її перевагою перед переглянутими Женевської і WELLS шкалами є те, що крім більш детальної оцінки ризику вона дає конкретні рекомендації щодо профілактики тромбоемболічних ускладнень (Г.В. Дзяк, 2014).

| Оцінка ризику та рекомендації по профілактиці VTE (Caprini.Bahl V. Et al. ANNSurg 2010; 251 (2): 344-355) |             |               |                |   |
|---|-------------|---------------|----------------|---|
| Оцінка балів  |             | Рівень ризику | Частота VTE, % | Рекомендації по профілактиці VTE  |
| +   | 0-1         | Низький       | <10            | Специфічні заходи не потребуються; рання активність хворого   |
| -   | 2           | Помірний      | 10-20          | Низькі дози НФГ (кожні 12 годин), НМГ ( $\leq 3400$ МО/добу); чулки з розподілом тиску або ППК                            |
| -   | 3-4         | Високий       | 20-40          | НФГ (кожні 8 годин) або НМГ ( $> 3400$ МЩ/добу) або ППК   |
| -   | 5 та більше | Дуже високий  | 40-80          | НМГ ( $> 3400$ МО/добу), фондапарінукс, варфарин (МНО 2-3, тільки в ортопедії) або ППК/чулки з розподілом тиску + НФГ/НМГ |

Примітка:

ППК – переміжна пневматична компресія

| Ехо-КГ дані у хворих з легеневою емболією (S.Z. Goldhaber, 2002)   |  |
|--|--|
| Дилатація та гіпокінезія ПШ  | Зміщення МШП вліво; відношення площі ПШ/ЛШ $> 0,6$ ; дилатація правого передсердя; ТК регургітація; спадіння нижньої порожнистої вени на вдосі $< 50\%$  |
| Уплющення та парадоксальний рух МШП  | Скоротливість ПШ продовжується навіть після початку розслаблення ЛШ в кінці систоли; МШП випинає в бік ЛШ  |
| Ослаблення скорочення ПШ з малою різницею його площі в систолу та діастолу у порівнянні із ЛШ, що вказує на низький серцевий викид | Через зміщення вліво МШП та зменшення розтягнення ЛШ в діастолу трансмітральний ток крові характеризується домінуючою хвилею А, яка стає більше за хвилю Е у зв'язку із підвищенням доли лівого передсердя у наповненні ЛШ |
| Пряма візуалізація ембола в легеневій артерії  | Лише у випадку великого та центрального положення ембола в легеневій артерії; частіше ембол візуалізується при чезрестравохідну Ехо-КГ   |
| Легенева артеріальна гіпертензія може бути визначена по току крові на рівні пульмонального клапану або виносного тракту ПШ         | Характерне скорочення часу пришвидшення току крові із зміщенням піка до початку викиду ПШ; може ресструватись двофазна крива вигнання із середньо систолічним зменшенням швидкості потоку                                  |
| Гіпертрофія ПШ   | Може бути помірне потовщення вільної стінки ПШ до 6 мм (норма до 4 мм); чітко візуалізується трабекуляція порожнини правого шлуночка   |
| Відкрите овальне вікно   | При тиску у правому передсерді, що перевищує тиск у лівому передсерді, може відкриватись овальне вікно, що зумовлює  |



### 3.3 Тест на D-димери

При гострому тромбозі спостерігається зростання концентрації D-димеру в плазмі внаслідок одночасної активації процесів коагуляції та фібринолізу. Розвиток ТЕЛА або ТГВ у пацієнтів з нормальним рівнем D-димеру є малоімовірним, що свідчить про високу негативну прогностичну значимість D-димеру. З іншого боку, фібрин також виробляється при різних станах, таких як рак, запалення, кровотеча, травма, хірургічне втручання та некроз. Відповідно позитивна прогностична значимість підвищеного рівня D-димеру є низькою і тести на D-димери не підходять для підтвердження ТЕЛА.

При гострому тромбозі в плазмі підвищуються рівні D- димеру внаслідок одночасної активації процесів згортання та фібринолізу. Розвиток ТЕЛА або ТГВ у пацієнтів з нормальним рівнем D-димеру малоімовірний. З іншого боку, фібрин утворюється при ряді інших станів, включаючи рак, запалення, кровотечу, травму, оперативні втручання та некроз. Відповідно, прогностична роль підвищеного D- димеру низька і його визначення не доцільно для підтвердження ТЕЛА.

Існують численні методи визначення рівня D-димеру.<sup>110,111</sup> Діагностична чутливість кількісного ферментного імуносорбентного аналізу (ELISA) та аналізів на базі ELISA становить 95% і більше і відповідно ці дослідження можуть застосовуватись для виключення ТЕЛА у пацієнтів з низькою або помірно вірогідністю, визначеною до проведення тесту. У відділенні невідкладної допомоги негативні результати тесту ELISA на D-димери в комбінації з даними клінічної вірогідності можуть виключити наявність захворювання без подальшого проведення аналізів у близько 30% пацієнтів з підозрою на ТЕЛА.<sup>100,112,113</sup> Дослідження наслідків захворювання показали, що у пацієнтів, які не проходили лікування, виходячи з негативних показників тесту, ризик розвитку тромбоемболії протягом 3 місяців становив < 1% (Таблиця 5),<sup>99,112-116</sup> що підтверджується даними мета-аналізу.<sup>117</sup>

Кількісні методи, що базуються на латексній аглютинації або аглютинації еритроцитів в цільній крові, мають діагностичну чутливість < 95% і тому їх часто відносять до помірно-чутливих методів діагностики. В дослідженнях з вивчення наслідків захворювання визнано доцільним застосування згаданих аналізів для виключення ТЕЛА у пацієнтів з низькою ймовірністю захворювання та у хворих з низькою клінічною вірогідністю.<sup>99,100,105</sup> Достовірність цих аналізів для виключення ТЕЛА в групі пацієнтів з середньою клінічною вірогідністю не встановлена. Тести, що проводяться за місцем лікування, мають помірну чутливість, при цьому спостерігається брак даних досліджень з вивчення наслідків ТЕЛА, крім нещодавно проведеного дослідження з надання первинної допомоги, в якому застосовувалась D-димер технологія Simplify<sup>118</sup>, де показники тримісячного ризику тромбоемболії становили 1,5% в групі пацієнтів з низькою ймовірністю ТЕЛА та негативними результатами тесту на D-димер.

Специфічність D-димеру при підозрі на ТЕЛА постійно знижується з віком і у хворих старше 80 років становить близько 10%.<sup>119</sup> Новітні дані вказують на необхідність застосування скоригованих за віком межових значень показника з метою поліпшення достовірності тесту на D-димер у осіб літнього віку.<sup>120,121</sup> В ході нещодавнього мета-аналізу стандартизовані за віком межові значення (вік x 10 мкг/л для осіб старше 50 років) дозволили підвищити специфічність з 34 до 46% зі збереженням чутливості на рівні понад 97%.<sup>122</sup> В багатоцентровому перспективному дослідженні з вивчення питань лікування було проведено оцінку згаданого скоригованого за віком значення в групі пацієнтів, які налічувала 3346 осіб. Пацієнти з нормальними стандартизованими за віком значеннями D-димеру не отримували лікування, а проходили лише формальний нагляд протягом тримісячного періоду. З 766 пацієнтів віком 75 років і старше 673 належали до групи з невисокою клінічною вірогідністю. Результати тесту на D-димер з використанням скоригованого за віком межового рівня (замість «стандартного» – 500 мкг/л) дозволили

збільшити кількість пацієнтів, у яких можна було виключити наявність ТЕЛА, з 43% (6,4%; 95% ДІ 4,8-8,5%) до 200 (29,7%; 95% ДІ 26,4-33,3%), без будь-яких інших хибно-негативних результатів.<sup>123</sup> Рівень D-димеру також часто підвищується у онкохворих,<sup>124,125</sup> госпіталізованих пацієнтів<sup>105,126</sup> та під час вагітності.<sup>127,128</sup> Відповідно кількість пацієнтів, у яких має бути перевірено рівень D-димеру для виключення одного випадка ТЕЛА (кількість перевірених хворих на одного діагностованого) коливається в діапазоні від 3 для відділення невідкладної допомоги до  $\geq 10$  в особливих ситуаціях, зазначених вище. Негативна прогностична значимість (негативного) результату тесту на D-димер залишається високою в цих випадках.

**Таблиця 5. Діагностичні результати застосування різних методів визначення D-димеру для виключення гострої ТЕЛА (за даними відповідних досліджень)**

| Дослідження  | Тест на D-димери   | Пацієнти<br><i>n</i> | Поширеність<br>ТЕЛА<br>% | Випадки виключення<br>ТЕЛА за результатами<br>тесту на D-димери та<br>клінічна вірогідність <sup>a</sup><br><i>n</i> (%) | Тримісячний<br>ризик<br>тромбоемболії<br>% (95% ДІ) |
|--|--------------------|----------------------|--------------------------|--|---|
| Carrier, 2009<br>(мета-аналіз) <sup>117</sup>                                | Vidas<br>exclusion | 5622                 | 22                       | 2246 (40)  | 0,1 (0,0-0,4)                                       |
| Kearon, 2006; Wells,<br>2001 <sup>97,100</sup>                               | SimpliRed          | 2056                 | 12                       | 797 (39)   | 0,0 (0,0-0,5)                                       |
| Leclercq, 2003; ten<br>Wolde, 2004; van<br>Belle, 2006 <sup>99,129,130</sup> | Tinaquant          | 3508                 | 21                       | 1123 (32)  | 0,4 (0,0-1,0)                                       |

ДІ = довірчий інтервал; ТЕЛА = тромбоемболія легеневої артерії

<sup>a</sup>Низька або середня клінічна вірогідність, чи мала ймовірність ТЕЛА, в залежності від досліджень.

### **Коментар робочої групи:**

*Вперше враховується віковий аспект в інтерпретації даних оцінки D-димеру.*

*Цей скринінговий тест заснований на принципі виявлення ознак ендogenous фібринолізу, ступінь вираженості якого не дозволяє запобігти розвитку тромбозу / емболізації, але достатня для розщеплення частини міститься в тромбі фібрину на D-димери.*

*Підвищення вмісту D-димеру в плазмі є чутливим, але малоспецифічними тестом при ТЕЛА. Значення цього показника зазвичай підвищені протягом не менше тижня після оперативного втручання, а також у хворих з гострим інфарктом міокарда, сепсисом, онкологічними захворюваннями, при ряді інших хронічних захворювань, а також у вагітних. Зважаючи на це скринінгове дослідження рівня D-димеру зазвичай підходить для тих осіб з передбачуваною ТЕЛА, які не мають серйозних захворювань у стадії загострення / декомпенсації (так як у них вони і без ТЕЛА будуть підвищені).*

*Негативні результати дослідження вмісту D-димеру мають досить високу інформативність для пацієнтів з невисокою клінічною ймовірністю ТЕЛА.*

*Цей метод знаходить застосування головним чином в осіб з невисокою клінічною ймовірністю ТЕЛА; при його негативному результаті, зазвичай, не вважають за необхідне проводити додаткові дослідження і діагноз ТЕЛА виключають. При позитивному результаті потрібне підтвердження діагнозу за допомогою томографічних методів. У осіб з високою клінічною вірогідністю ТЕЛА дослідження рівнів D-димеру не вважають інформативним, оскільки його негативний результат не дозволяє виключити наявність ТЕЛА.*

*Дослідження D-димеру неінформативно для виключення діагнозу ТЕЛА у вагітних*

*Досить низька чутливість визначення D-димеру у діагностиці ТЕЛА пов'язана з тим, що він виникає внаслідок розчинення фібрину і фібриногена при активації системи фібринолізу – протеолізу. Підвищення рівнів фібриногену/фібрину частіше має місце у хворих на запальні процеси, при хірургічних втручаннях, тому збільшення одного із продуктів його деградації (D-димера) може не свідчити про активне тромбоутворення.*

*Інша ситуація з ростом Д-димера може бути у хворих на сепсис, з важкою серцевою недостатністю, після пологів, коли спостерігається так званий синдром дисемінованого згортання крові, супроводжуваний активацією фібринолізу. Тому слід обережно оцінювати підвищення рівня Д-димера у хірургічних хворих і хворих у важкому стані.*

*Збільшення діагностичного значення рівня Д-димера у хворих похилого віку залежить ще і від дисфункції нирок.*

*Проте, динамічне спостереження за змінами його рівня у крові може дати цінну інформацію відносно стабілізації процесу і ефективності протитромботичної терапії.*

### **3.4 Комп'ютерна томографічна ангіографія легень**

Після впровадження в медичну практику мультidetекторної комп'ютерної томографічної ангіографії (МДКТ), що вирізняється високими характеристиками просторової та часової розподільчої здатності та якістю артеріального контрастування, комп'ютерна томографічна (СТ – КТ) ангіографія стала найпоширенішим методом дослідження судин легень у пацієнтів з підозрюваною ТЕЛА. Вона дозволяє отримати належну візуалізацію легеневої артерії щонайменше до сегментарного рівня.<sup>131-133</sup> В дослідженні ROPED II чутливість МДКТ становила 83%, а специфічність – 96% (переважно для чотирьохдетекторного обстеження).<sup>134</sup> В ROPED II також було виділено вплив клінічної вірогідності розвитку захворювання на діагностичну значимість МДКТ. У хворих з низькою чи середньою клінічною вірогідністю виникнення ТЕЛА за шкалою Уеллса негативні дані КТ мали високу негативну прогностичну значимість щодо наявності ТЕЛА (відповідно, 96% і 89%), тоді як у хворих з високою передтестовою вірогідністю розвитку захворювання цей показник становив лише 60%.

І навпаки, показник позитивної прогностичної значимості виявився високим (92-96%) у пацієнтів з середньою чи високою клінічною вірогідністю розвитку ТЕЛА в поєднанні з позитивними результатами КТ, і значно нижчим (58%) у хворих з низькою передтестовою ймовірністю ТЕЛА. Таким чином, лікарям слід виявляти особливу обережність у випадках, коли виникає невідповідність між клінічною оцінкою та результатом МДКТ.

Дані проведених чотирьох досліджень свідчать на користь застосування комп'ютерної томографії як самостійного методу діагностичної візуалізації з метою виключення наявності ТЕЛА. В одному з проспективних досліджень за участі 756 пацієнтів, які один за одним були госпіталізовані до відділення невідкладної допомоги з клінічною підозрою на ТЕЛА, всі хворі з високою або невисокою клінічною вірогідністю захворювання та позитивними результатами ELISA D-димер тесту пройшли як ультрасонографію судин нижніх кінцівок, так і МДКТ.<sup>113</sup> Частка пацієнтів, у яких, незважаючи на негативні дані МДКТ, під час ультразвукового дослідження було виявлено проксимальний ТГВ, складала 0,9% (95% ДІ 0,3-2,7).<sup>113</sup> В іншому дослідженні<sup>99</sup> всі пацієнти, віднесені за дворівневою шкалою Уеллса до категорії хворих з ймовірною наявністю ТЕЛА або такі, що мали позитивні результати тесту на D-димер, пройшли МДКТ грудної клітини. Ризик ТЕЛА протягом 3 місяців серед пацієнтів, які не отримували лікування з огляду на негативні результати КТ, виявився низьким (1,1%; 95% ДІ 0,6-1,9).<sup>99</sup> Аналогічні висновки були отримані в ході двох рандомізованих контрольованих досліджень. У канадському дослідженні, де порівнювались вентиляційно-перфузійна скінтиграфія (ВПС) та КТ (переважно МДКТ), тільки у семи з 531 пацієнта (1,3%) з негативними результатами КТ було виявлено ТГВ і лише у одного хворого розвилась тромбоемболія протягом періоду спостереження.<sup>135</sup> Відповідно, якби для діагностики застосовувалась тільки КТ, ризик розвитку тромбоемболії впродовж трьох місяців становив би 1,5% (95% ДІ 0,8-2,9).<sup>135</sup> В Європейському дослідженні проводилось порівняння двох діагностичних стратегій, що включали D-димер та МДКТ, на додаток до чого в одній з них застосовувалась компресійна ультрасонографія вен нижніх кінцівок.<sup>116</sup> У групах D-димеру та МДКТ ризик розвитку тромбоемболії протягом 3 місяців становив 0,3% (95% ДІ 0,1-1,2) за даними для 627 пацієнтів, які не отримували лікування, виходячи з негативних результатів D-димер тесту або МДКТ.

Узагальнені дані свідчать, що негативний результат МДКТ є досить надійним критерієм виключення наявності ТЕЛА у пацієнтів, які мають невисоку клінічну вірогідність розвитку ТЕЛА. Питання щодо необхідності проведення додаткового обстеження пацієнтів з негативними результатами КТ та високою клінічною вірогідністю ТЕЛА, залишається суперечливим. Дані МДКТ з ознаками ТЕЛА на сегментарному або більш проксимальному рівні у пацієнтів з не низькою клінічною вірогідністю розвитку захворювання є достатнім критерієм для підтвердження ТЕЛА, однак, враховуючи невисоку позитивну прогностичну значимість МДКТ у пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю розвитку ТЕЛА, слід розглянути можливість проведення додаткових обстежень, особливо у випадках, коли локалізація тромбів обмежується сегментарними чи субсегментарними артеріями.

Клінічна значимість ізольованої субсегментарної ТЕЛА за результатами КТ ангіографії залишається спірною. Згадане явище спостерігалось у 4,7% (2,5-7,6%) пацієнтів з ТЕЛА за даними одноконтрастної КТ-ангіографії та у 9,4% (5,5-14,2%) хворих, направлених на МДКТ.<sup>136</sup> Позитивна прогностична значимість таких результатів є невеликою і єдність думок дослідників залишається незадовільною щодо цього дистального рівня.<sup>137</sup> В таких ситуаціях доцільним є застосування компресійної ультрасонографії вен (КУСГ), щоб переконатись у відсутності у пацієнта ТГВ, який потребує лікування. У хворих з ізольованою субсегментарною ТЕЛА та відсутністю проксимального ТГВ рішення щодо проведення лікування приймається в індивідуальному порядку з урахуванням клінічної вірогідності та ризику розвитку кровотеч.

Широко обґрунтовується використання КТ флебографії як простого методу діагностики ТГВ у пацієнтів з підозрюваною ТЕЛА, оскільки цей метод може проводитись одночасно з КТ-ангіографією грудної клітини з введенням однієї внутрішньовенної ін'єкції контрастної речовини. За даними дослідження ROPED II, при застосуванні комбінації КТ-флебографії та КТ-ангіографії відмічено збільшення чутливості щодо ТЕЛА з 83% до 90% зі збереженням показника специфічності (близько 95%),<sup>134,138</sup> однак відповідне збільшення негативної прогностичної значимості не має клінічного значення. КТ-флебографія суттєво підвищує дозу опромінення пацієнта, що може бути небезпечним, особливо у молодих жінок.<sup>139</sup> Враховуючи той факт, що результати КТ-флебографії та КУСГ у пацієнтів з дослідження ROPED II<sup>138</sup>, які мали ознаки або симптоми ТГВ, виявились аналогічними, за наявності показань слід застосовувати ультрасонографію, а не КТ-флебографію (див. п. 3.10).

Проблема випадкового виявлення безсимптомної ТЕЛА під час КТ набуває дедалі більшого поширення й зустрічається при проведенні торакальних КТ-обстежень з частотою 1-2%, більш за все серед хворих на рак, але також у осіб з пароксизмальною фібриляцією передсердь чи серцевою недостатністю й фібриляцією передсердь в анамнезі.<sup>140-143</sup> Обґрунтовані дані, виходячи з яких можна було б скласти рекомендації щодо лікування непідозрюваної ТЕЛА за допомогою антикоагулянтів, відсутні, однак більшість експертів дотримуються думки, що у онкохворих та пацієнтів з наявністю тромбів в дольових чи більш проксимальних ділянках, слід проводити терапію антикоагулянтами.<sup>144</sup>

#### ***Коментар робочої групи.:***

*Як наведено в тексті рекомендацій, значення негативного тесту під час КТ-ангіографії відносно наявності ТЕЛА субсегментарних судин досі не визначений. Проте, клінічна практика свідчить, що навіть при наявності підвищеного рівня D-дімеру ці хворі не відносяться до групи високого ризику і часто можуть лікуватися в амбулаторних умовах із застосуванням пероральних антикоагулянтів. Клінічно виправданою є оцінка у цих хворих також наявності ТГВ із використанням ультрасонографії.*

### **3.5 Сцинтиграфія легень**

(ВПС є традиційним засобом діагностики, що застосовується при підозрі на ТЕЛА. Цей метод є досить безпечним, оскільки зареєстровано лише декілька алергічних реакцій. Обстеження здійснюється з використанням внутрішньовенного введення макроагрегатів альбуміну, міченого технецієм (Tc-99m), які блокують невелику частину легеневих капілярів і у такий спосіб дозволяють здійснити сцинтиграфічну оцінку легеневої перфузії. Перфузійне сканування доповнюється вентиляційним компонентом, в якому можуть застосовуватись різні індикатори, такі як ксенон-133, аерозолі, марковані Tc-99m або мікрочастки вуглецю (Technegas). Метою вентиляційного сканування є підвищення специфічності: при гострій формі ТЕЛА очікуються нормальні показники вентиляції в сегментах з гіперперфузією (невідповідність).<sup>145,146</sup> За даними Міжнародної комісії з радіологічного захисту (ICRP), радіаційне навантаження при обстеженні легень у середнього дорослого пацієнта із застосуванням макроагрегатів альбуміну, міченого Tc-99m, в дозі 100 МБк становить 1,1 мЗв, що значно менше, ніж при КТ-ангіографії (2-6 мЗв).<sup>147,148</sup>

Як процедура з щадящим застосуванням радіаційного навантаження та контрастного засобу ВПС підходить переважно для використання в амбулаторних умовах серед пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю та нормальними результатами рентгенографії грудної клітини у осіб молодого віку (зокрема жінок), при вагітності, у пацієнтів з анафілактичними реакціями в анамнезі на тлі контрастних речовин та випадками розвитку серйозної алергії, при важкій нирковій недостатності, а також у хворих з мієломною хворобою та парапротеїнемією.<sup>149</sup>

Результати сцинтиграфії легень часто класифікують за критеріями, розробленими в дослідженні ROPED: нормальна чи близька до нормальної, низька, середня (недіагностична) і висока вірогідність розвитку ТЕЛА.<sup>94</sup> Ці критерії були предметом неодноразового обговорення та доопрацювання.<sup>150,151</sup> Для полегшення інформаційної взаємодії з лікарями, бажано застосовувати трирівневу класифікацію, за якою результати сканування можуть бути: нормальні (виключають наявність ТЕЛА), високого ступеню вірогідності (розглядається діагностування ТЕЛА у більшості пацієнтів) та недіагностичні.<sup>135,152,153</sup> Результати проспективних досліджень з вивчення клінічних наслідків свідчать про безпеку утримання від антикоагулянтної терапії у пацієнтів з нормальними результатами перфузійної сцинтиграфії. Це також було нещодавно засвідчено даними рандомізованого дослідження, в якому порівнювалось застосування ВПС та КТ.<sup>135</sup> Аналіз останнього дослідження ROPED II підтверджує ефективність ВПС для діагностики ТЕЛА: висока вірогідність ТЕЛА, встановлена під час сцинтиграфії, дозволяє підтвердити ТЕЛА, а нормальний результат сцинтиграфії – виключити її наявність.<sup>154</sup> Виконання тільки перфузійного сканування прийнятне для пацієнтів з нормальними показниками рентгенографії легень; в цьому випадку будь-який виявлений перфузійний дефект може вважатись таким, що не відповідає вентиляції.<sup>155</sup> Недіагностична середня вірогідність ТЕЛА зустрічається досить часто і викликає серйозну критику, оскільки передбачує потребу в проведенні додаткових діагностичних обстежень. Було розроблено різні стратегії для вирішення цієї проблеми, серед яких виділяється метод об'єднання клінічних вірогідностей.<sup>91,156,157</sup>

Згідно з результатами останніх досліджень, отримання даних за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії разом з низькодозованою КТ чи без неї, може знизити частоту недіагностичних результатів.<sup>152,158-161</sup> Технологія однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) також дозволяє використовувати автоматизовані алгоритми пошуку ТЕЛА.<sup>162</sup> Для валідації цих нових підходів мають бути проведені масштабні проспективні дослідження.

#### **Коментар робочої групи:**

*Хоча метод сцинтиграфії має високу чутливість і специфічність у діагностиці вентиляційно-перфузійних порушень у легенях, його застосування у клінічній практиці вкрай обмежене.*

### 3.6 Ангіографія легень

Ангіографія легень протягом десятиліть залишається «золотим стандартом» для діагностики або виключення ТЕЛА, проте сьогодні застосовується рідко, оскільки менш інвазивна КТ-ангіографія забезпечує таку саму діагностичну точність.<sup>163</sup> Ангіографія легень частіше використовується для здійснення контролю під час проведення черезшкірної терапії за допомогою катетера у разі гострої ТЕЛА. Цифрова субтракційна ангіографія (ЦСА) вимагає введення меншої кількості контрастної речовини, ніж традиційна ангіографія, та має відмінну якість візуалізації периферичних легеневих судин у пацієнтів, які можуть затримувати дихання під час дослідження; вона є менш корисною для візуалізації основних легеневих артерій через артефакти серцевого руху.

Діагностика гострої ТЕЛА ґрунтується на прямих ознаках наявності тромбу в двох проєкціях, що проявляється як дефект наповнення або як «ампутація» гілки легеневої артерії.<sup>94</sup> ЦСА дозволяє візуалізувати в субсегментарних артеріях навіть невеликі тромби, розмір яких не перевищує 1–2 мм, однак у різних дослідженнях спостерігається значна варіабельність результатів діагностики на цьому рівні.<sup>164,165</sup> Значимість непрямих ознак ТЕЛА, зокрема повільного руху контрастної речовини у судинах, локальної гіперперфузії та затримки чи обмеження відтоку з легеневих вен, не було підтверджено, у зв'язку з чим такі ознаки не можна вважати діагностичними. Для кількісного визначення ступеня обструкції просвіту судин може використовуватися шкала Міллера (Miller).<sup>166</sup>

Процедура ангіографії легень не позбавлена ризиків. Під час дослідження за участі 1111 пацієнтів рівень смертності хворих, пов'язаний з проведенням цієї процедури, становив 0,5%, показник серйозних нефатальних ускладнень – 1% та незначних ускладнень – 5%.<sup>167</sup> Більшість смертей зареєстровано серед пацієнтів з порушеннями гемодинаміки або дихальною недостатністю. Ризик виникнення контактної кровотечі під час діагностики збільшується при спробі здійснення тромболізу у пацієнтів з ТЕЛА, що була діагностована за допомогою ангіографії легень.<sup>168</sup>

Гемодинамічні показники в обов'язковому порядку реєструються під час проведення ангіографії легень з метою оцінки тяжкості ТЕЛА, а також у зв'язку з тим, що вони можуть свідчити про інші серцево-легеневі розлади. У пацієнтів з порушенням гемодинаміки розмір контрастної речовини має бути зменшено, а виконання невибіркових ін'єкцій у таких хворих забороняється.<sup>169</sup>

#### **Коментар робочої групи:**

*Колись «золотий стандарт» діагностики ТЕЛА зараз дійсно поступився методу мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) із контрастуванням судинного русла. Але ангіографія легень має переваги не для діагностики прогностично безпечних емболізацій субсегментарних артерій, а у хворих з масивною ТЕЛА, які потребують локального введення тромболітика і інвазивного контролю за рівнем тиску у легеневій артерії (частіше це хворі з обструктивним кардіогенним шоком), або при неефективності фібринолітичної терапії для вирішення питання про проведення тромбектомії.*

### 3.7 Магнітно-резонансна ангіографія

Ефективність застосування магнітно-резонансної ангіографії (МРА) при виникненні підозри на розвиток ТЕЛА вивчалась протягом декількох років, проте результати розширених досліджень були опубліковані лише нещодавно.<sup>170,171</sup> Дані досліджень вказують, що цей метод, незважаючи на його перспективність, ще не впроваджений для застосування в клінічній практиці через його низьку чутливість, значний відсоток недоказових МРА обстежень та низький рівень доступності у більшості невідкладних ситуацій. Проводиться багатоцентрове дослідження (ClinicalTrials.gov NCT 02059551), спрямоване на перевірку гіпотези стосовно того, що негативні дані МРА в сукупності з

відсутністю проксимального ТГВ за результатами КУСГ можуть бути надійними підставами для виключення клінічно значимої ТЕЛА.

***Коментар робочої групи:***

*Внаслідок швидкого розвитку технології МРА і появою нових моделей апаратів дослідження у галузі діагностики ТЕЛА цим методом ще не пройшли достатню валідизацію і потребують подальшого аналізу. Проте, цей метод може мати переваги перед КТ у окремих груп пацієнтів – вагітних жінок, у хворих, які не переносять рентген-контрастні речовини.*

**3.8 Ехокардіографія**

Гостра ТЕЛА здатна спричиняти підвищення тиску та дисфункцію в ПШ, що може бути виявлено за допомогою Ехо-КГ. Враховуючи особливі анатомічні розміри ПШ, не існує окремого ехокардіографічного параметру, який дозволяє швидко одержати надійну інформацію про розмір чи функцію ПШ. У зв'язку з цим, ехокардіографічні критерії для діагностики ТЕЛА під час проведення різних досліджень можуть варіювати. Через заявлену негативну прогностичну цінність на рівні 40–50%, негативний результат не може виключати ТЕЛА.<sup>157,172,173</sup> З іншого боку, ознаки перевантаження чи дисфункції ПШ також можуть бути виявлені за відсутності гострої ТЕЛА і бути ознаками супутніх захворювань серця або легенів.<sup>174</sup>

Розширення ПШ спостерігається щонайменше у 25% пацієнтів з ТЕЛА, а його виявлення за допомогою Ехо-КГ або КТ є корисним для стратифікації ризиків розвитку захворювання. Ехо-КГ дані, що свідчать про порушення фракції викиду ПШ (так звана «ознака 60/60») або зниження скоротливої здатності вільної стінки ПШ порівняно з верхнім сегментом ПШ («ознака МакКоннела» (McConnell)) мають високу прогностичну цінність для діагностики ТЕЛА, навіть за наявності кардіореспіраторного захворювання.<sup>175</sup> Додаткові ехокардіографічні ознаки підвищення тиску можуть бути необхідні для уникнення недостовірної діагностики гострої ТЕЛА у пацієнтів з гіпокінезією вільної стінки ПШ або акінезією внаслідок інфаркту ПШ, що є компонентами ознаки «Мак-Коннела».<sup>176</sup> Оцінка систолічного зміщення трикуспідального кільця (TAPSE) також може бути корисною.<sup>177</sup> Повідомлялось про вплив гострої ТЕЛА на нові ехокардіографічні параметри функції ПШ, одержані за результатами тканинної доплерівської візуалізації, та оцінку напруження стінки, проте ці параметри не є специфічними і можуть не відхилятися від норми у пацієнтів з ТЕЛА та нормальною гемодинамікою.<sup>178–181</sup>

Не рекомендується застосовувати ехокардіографічне дослідження при діагностичному обстеженні пацієнтів зі стабільною гемодинамікою та нормальним артеріальним тиском, у яких підозрюється ТЕЛА (невисокого ризику).<sup>157</sup> І навпаки, при підозрюваній ТЕЛА високого ступеню ризику відсутність ехокардіографічних ознак перевантаження чи дисфункції ПШ виключає ТЕЛА як причину гемодинамічної нестабільності. В останньому випадку Ехо-КГ може також допомогти у разі диференційованої діагностики причин шоку шляхом виявлення тампонади перикарду, гострої дисфункції клапанів, серйозної генералізованої чи місцевої дисфункції ЛШ, розшарування аорти чи гіповолемії. На відміну від зазначеного, у пацієнтів з порушеною гемодинамікою та підозрою на ТЕЛА, явні ознаки підвищення тиску і дисфункції ПШ є підставою для застосування невідкладної реперфузійної терапії з приводу ТЕЛА, якщо негайне проведення КТ-ангіографії не є доцільним.<sup>182</sup>

Мобільні тромби в правій частині серця під час проведення трансторакальної чи черезстраховідної Ехо-КГ (чи КТ-ангіографії) було виявлено менше ніж у 4% пацієнтів з ТЕЛА,<sup>183-185</sup> проте, цей показник може сягати 18% в умовах інтенсивної терапії.<sup>185</sup> Мобільні тромби у правих відділах серця фактично підтверджують діагноз ТЕЛА, а їх наявність супроводжується дисфункцією ПШ і високим рівнем ранньої смертності.<sup>184,186,187</sup> Відповідно, черезстраховідна Ехо-КГ може проводитися для

виявлення емболів в основних легеневих артеріях в особливих клінічних умовах<sup>188,189</sup> та може мати діагностичну цінність для пацієнтів з нестабільною гемодинамікою через високий рівень поширеності двосторонньої центральної емболії легеневих судин у більшості таких випадків.<sup>190</sup>

В окремих пацієнтів з підозрою на гостру ТЕЛА Ехо-КГ дозволяє виявити збільшення товщини стінки ПШ та/або скорочення періоду викиду через трикуспідальну недостатність понад рівні, що є характерними у разі гострого підвищення тиску в ПШ. У таких випадках диференційна діагностика має включати виявлення хронічної легеневої гіпертензії, зокрема ХТЕЛГ.

***Коментар робочої групи:***

*Ехо-КГ повинна виконуватися у всіх хворих з підозрою на ТЕЛА у зв'язку з простотою методики, діагностичною цінністю та технічним оснащенням.*

**3.9 Компресійна ультрасонографія вен**

У більшості випадків ТЕЛА виникає внаслідок ТГВ нижньої кінцівки. Під час проведення досліджень з використанням флебографії ТГВ було виявлено у 70% пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА.<sup>191</sup> Сьогодні КУСГ майже повністю замінила флебографію при діагностиці ТГВ. Чутливість КУСГ становить 90%, в специфічність – орієнтовно 95% щодо симптомного ТГВ.<sup>192,193</sup> КУСГ дозволяє виявляти ТГВ у 30-50% пацієнтів з ТЕЛА,<sup>116,192,193</sup> а діагностування проксимального ТГВ у пацієнтів з підозрою на ТЕЛА вважається достатнім для призначення антикоагулянтної терапії без проведення додаткового обстеження.<sup>194</sup>

У разі підозри на ТЕЛА, проведення КУСГ може обмежуватись простим дослідженням в чотирьох проєкціях (у паховій області та в підколінній ямці). Неповна компресія вени, що свідчить про наявність тромбу, є єдиним достовірним діагностичним критерієм ТГВ, тоді як показники кровотоку є ненадійними. Діагностична ефективність КУСГ при підозрі на ТЕЛА може бути підвищена шляхом проведення повної ультрасонографії, включаючи дистальні вени. Під час двох останніх досліджень було визначено кількість пацієнтів з підозрою на ТЕЛА та позитивними результатами D-димер тесту, у яких можна було виявити ТГВ за допомогою повної КУСГ.<sup>195,196</sup> Діагностична ефективність повної КУСГ майже вдвічі перевищувала проксимальну КУСГ, проте у значного відсотка (26-36%) пацієнтів з дистальним ТГВ за результатами проведення торакальної МДКТ ТЕЛА не було виявлено. Для порівняння, позитивний результат проксимальної КУСГ має високе прогностичне значення для виявлення ТЕЛА, що підтверджується даними розширеного проспективного дослідження, під час якого 524 пацієнтам було проведено МДКТ і КУСГ. Чутливість КУСГ для виявлення ТЕЛА під час проведення МДКТ становила 39%, а специфічність – 99%.<sup>194</sup> Позитивний результат проксимальної КУСГ у пацієнтів з підозрою на ТЕЛА є більш ймовірним серед хворих, які мають ознаки та симптоми ураження вен нижніх кінцівок, ніж при безсимптомному перебігу захворювання.<sup>192,193</sup>

***Коментар робочої групи:***

*МСКТ – метод вибору для візуалізації системи легеневої артерії. Методика забезпечує візуалізацію тромбів в системі легеневої артерії, що підтверджує діагноз. У пацієнтів із нестабільною гемодинамікою наявність тромбу у гілках легеневої артерії до сегментарного рівня підтверджує ТЕЛА з вірогідністю 95%. Негативний результат МСКТ при нестабільній гемодинаміці виключає діагноз ТЕЛА у 60% випадках. В рекомендаціях ESC 2014 р. визначено значення субсегментарної ТЕЛА та ТЕЛА як випадкова знахідка при МСКТ.*

*Субсегментарну ТЕЛА виявляють у 9% пацієнтів при МСКТ. Прогностична значущість такої знахідки для клінічного значення ТЕЛА низька. Для подальшого уточнення діагнозу необхідно провести УЗД вен нижніх кінцівок. При негативному*



результаті УЗД рішення про початок лікування базується на оцінці клінічної вигодоносності та ризику виникнення кровотечі.

Випадково ТЕЛА виявляється в 1-2% випадків при проведенні МСКТ грудної клітини. Антикоагулянти призначають при наявності онкопатології, а також при виявленні дольових та більш проксимальних тромбів.

Чрезстравохідну Ехо-КГ виконують, якщо стан пацієнта дозволяє відкласти проведення ТЛТ на деякий час. Тромби в правих камерах серця, стволі та головних гілках легеневої артерії знаходять у 4-18% пацієнтів з ТЕЛА. Наявність тромбу в правих камерах серця подвоює ризик госпітальної смерті і є показом до хірургічної емболектомії або при її неможливості – ТЛТ.

По діагностичній цінності пульмонографія поступається МСКТ. Її проведення не бажане у пацієнтів групи високого ризику, яким планується проведення ТЛТ через вірогідність кровотечі, ось чому це дослідження використовується у пацієнтів із нестабільною гемодинамікою в деяких випадках при запланованій інтвенційній/хірургічній реваскуляризації, а також якщо не доступно виконання КТ-ангіографії. Пульмонографію можна поєднати із внутрішньо серцевою манометрією, що дозволяє безпосередньо оцінити тиск в правих камерах і легеневій артерії, а також з қаваграфією.

У пацієнтів із нестабільною гемодинамікою при підтвердженні перевантаження правих камер серця при проведенні Ехо-КГ та якщо неможливе проведення МСКТ може бути проведено додаткові методи обстеження. Компресійна ехографія вен нижніх кінцівок в екстреній ситуації виконується в паховій ділянці та підколінній ямці на обох кінцівках. Чутливість компресійної ехографії у пацієнтів з високою клінічною ймовірністю складає 40%. Специфічність компресійної ехографії – 65-75% для дистальних вен та 99% для проксимальних. Тобто, виявлення у нестабільного хворого проксимального ТГВ підтверджує наявність ТЕЛА.

При стабільній гемодинаміці ризик первинно визначається як невисокий. Відповідно до оновленого стандарту додатково здійснюється стратифікація ризику із врахуванням індексу важкості ТЕЛА по оригінальній шкалі (PESI) або спрощеній версії (sPESI) і залежно від результатів змінюється лікувальна тактика. Якщо індекс PESI  $\geq$  85 балів (III-V класи ризику) або індекс sPESI  $\geq$  1, пацієнта відносять до проміжного ризику і йому слід здійснити дослідження функції правого шлуночка і біомаркерів пошкодження міокарда. В протилежному випадку ризик пацієнта низький і він не потребує медикаментозної терапії ТЕЛА. В ході діагностичного пошуку ТЕЛА проведені дослідження функції ПШ і біомаркерів залежно від їх результатів поділяють пацієнтів з проміжним ризиком на проміжний високий і проміжний низький. Підвищення рівня біомаркерів в поєднанні із дисфункцією ПШ означає проміжний високий ризик і таким пацієнтам при появі ознак декомпенсації гемодинаміки показаний тромболізис. Якщо виявляється тільки дисфункція ПШ або лише підвищення біомаркерів, або якщо два параметри також від'ємні, то ризик проміжний низький і пацієнт потребує анти коагуляції. Цей підхід в рекомендаціях з'являється вперше і перевагою його є виділення серед пацієнтів із стабільною гемодинамікою осіб із найбільш високим ризиком, яким може бути корисною ТЛТ.

Основні маркери, які використовують для подальшого обстеження осіб з проміжним ризиком

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Маркери дисфункції правого шлуночка | -Дилатація, гіпокінезія, перевантаження ПШ тиском при Ехо-КГ<br>-Дилатація ПШ при МСКТ-ангіо<br>-Підвищення BNP/NT-proBNP<br>-підвищення тиску в ПШ при катетеризації |
| Маркери пошкодження міокарда        | Підвищення TnT/TnI  |

Примітка: BNP > 100 нг/мл; NT-proBNP > 600 нг/мл

### 3.10 Діагностичні стратегії

Частота підтверджених випадків ТЕЛА у пацієнтів, які проходять діагностичне обстеження з приводу підозри на захворювання, за результатами крупних досліджень<sup>99,100,113,116,197</sup> залишається досить низькою (10-35%). Зважаючи на це, доцільно користуватись діагностичними алгоритмами. Також пропонується застосовувати оцінку ризику, визначення D-димеру та процедури медичної візуалізації, що пройшли валідацію. Згадані методи перевірялись у пацієнтів з підозрюваною ТЕЛА у відділенні невідкладної допомоги,<sup>99,113,114,116,197</sup> у хворих, які лікуються в стаціонарі та раніше в умовах відділення з надання першої допомоги.<sup>118,126</sup>

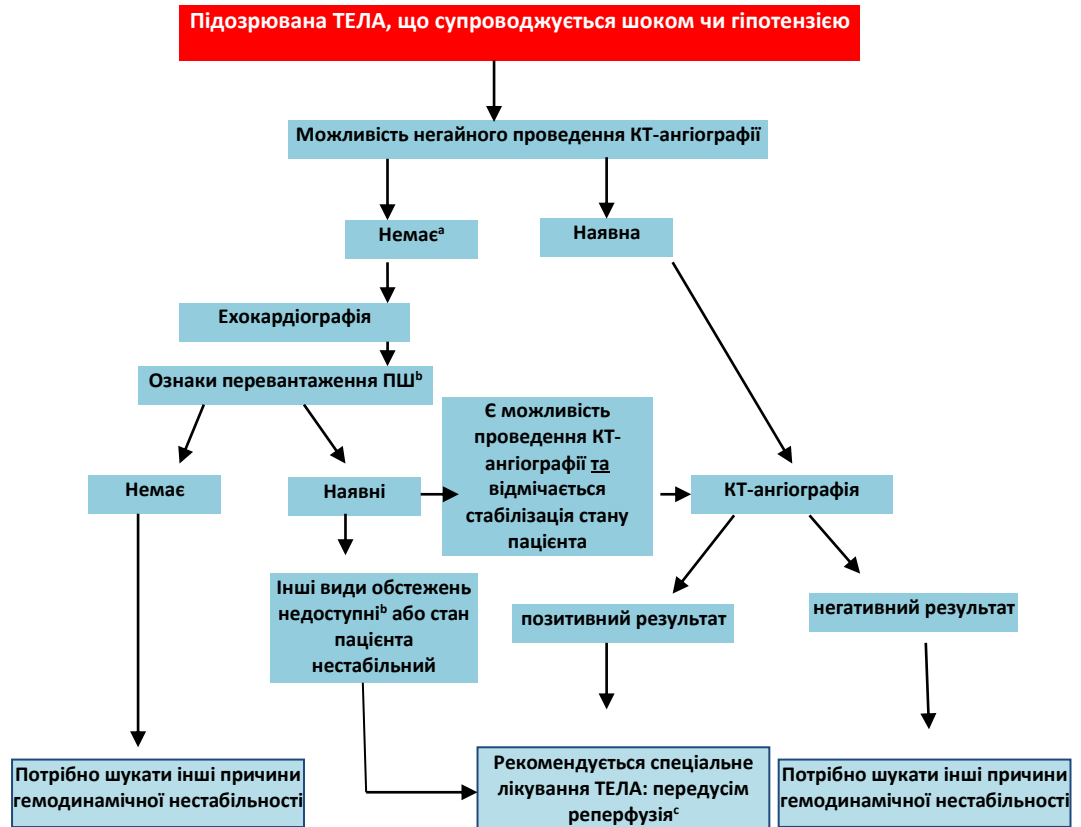
Недотримання науково-обґрунтованих діагностичних стратегій, зокрема відмова від проведення антикоагулянтної терапії, пов'язувалось з суттєвим збільшенням кількості епізодів ВТЕ та випадків раптової смерті протягом трьох місяців подальшого спостереження.<sup>198</sup> Найбільш вичерпний алгоритм обстеження з приводу підозри на ТЕЛА, що супроводжується шоком і гіпотонією та не супроводжується цими явищами, представлено, відповідно, на *Рис. 3* і *4*. Однак слід зазначити, що діагностичні підходи у випадку підозри на ТЕЛА можуть відрізнятись в залежності від наявності в лікарнях та клінічних ситуаціях специфічних методів та спеціалістів, які мають досвід роботи з такими методами. Відповідно, в *Таблиці 6* наведено необхідні дані щодо альтернативних науково-обґрунтованих алгоритмів діагностики.

Питання діагностичної стратегії у випадку підозри на гостру ТЕЛА під час вагітності обговорюється в п. 8.1.

#### 3.10.1 Підозрювана тромбоемболія легеневої артерії, що супроводжується шоком або гіпотензією

Запропонована стратегія представлена на *Рис. 3*. Підозрювана ТЕЛА з високим ступенем ризику – це стан, що характеризується прямою загрозою для життя пацієнта, і хворі з такими симптомами, як шок або гіпотензія, представляють реальну клінічну проблему. Зазвичай клінічна вірогідність ТЕЛА в таких випадках є високою, а перелік станів для диференційної діагностики включає гострі клапанні дисфункції, тампонаду, ГКС та розшаровуючи аневризму аорти з розрашуванням. Найбільш доцільним методом первинної діагностики в такій ситуації є приліжкова трансторакальна Ехо-КГ, яка дозволяє виявити ознаки гострої легеневої гіпертензії та дисфункцію ПШ, якщо внаслідок гострої ТЕЛА у пацієнта розвивається гемодинамічна декомпенсація. У хворих з дуже нестабільним станом ознаки дисфункції ПШ за даними Ехо-КГ є достатньою підставою для проведення негайної реперфузії без подальших обстежень. На користь цього рішення може свідчити виявлення (в поодиноких випадках) тромбу в правих відділах серця.<sup>184,199,200</sup> Додаткові приліжкові процедури діагностичної візуалізації включають черезстраховідну Ехо-КГ, яка, при можливості її виконання, дозволяє візуалізувати тромб безпосередньо в легеневій артерії та її основних гілках,<sup>188,190,201</sup> та КУСГ, за допомогою якої можна виявити проксимальний ТГВ. Одразу після стабілізації стану пацієнта внаслідок підтримуючого лікування необхідно остаточно підтвердити діагноз з використанням КТ-ангіографії.

У пацієнтів з нестабільним станом, які одразу були направлені до лабораторії катетеризації з підозрами на ГКС, після виключення наявності ГКС можна розглянути питання про проведення ангіопульмонографії, за умови, що ТЕЛА вважається вірогідним альтернативним діагнозом і якщо лікування з використанням черезшкірного катетеру є одним з можливих методів терапії.



**Рис. 3** Запропонований алгоритм обстеження пацієнтів з приводу підозри на ТЕЛА високого ступеню ризику, що супроводжується шоком або гіпотензією

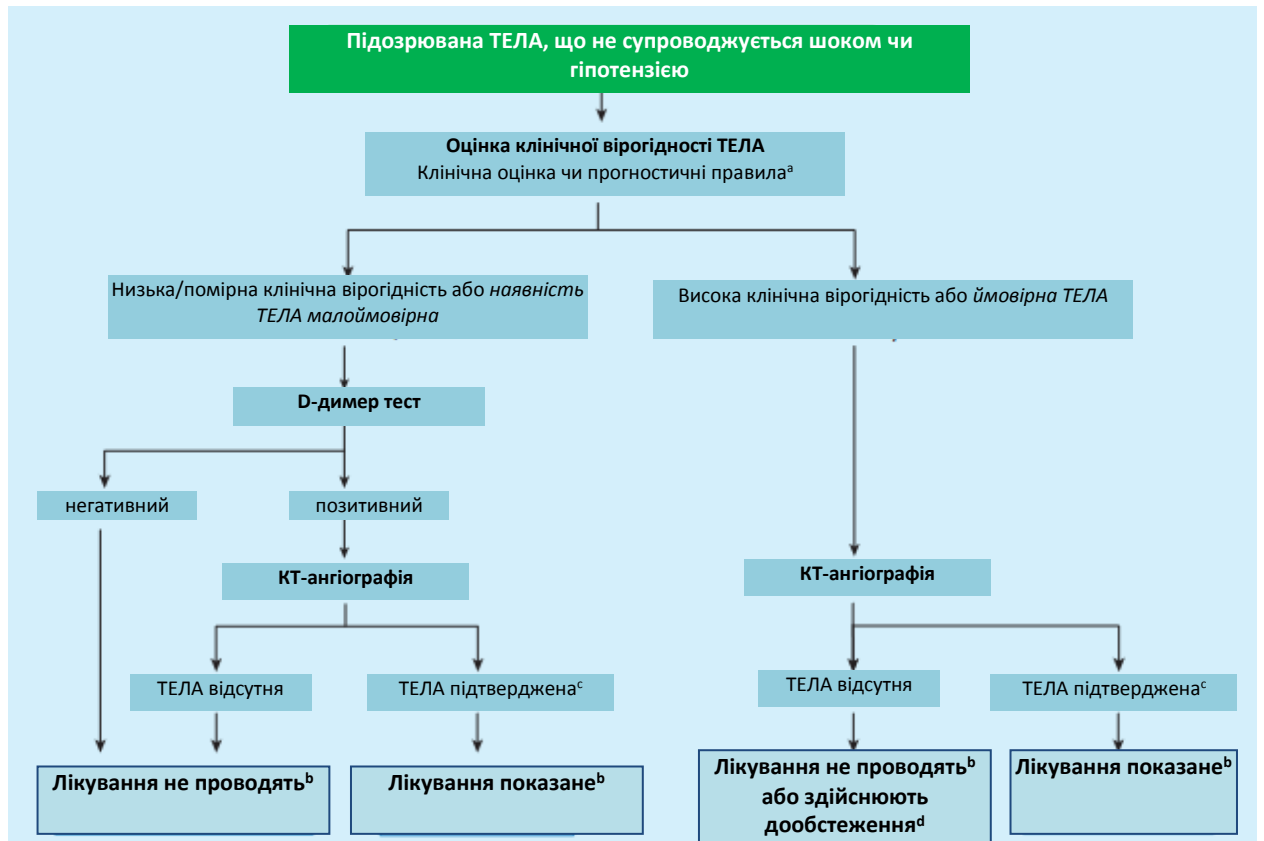
<sup>а</sup>Включає всі випадки, коли пацієнт знаходиться в такому критичному стані, що можливим є проведення тільки приліжкових обстежень.

<sup>б</sup>Крім виявленої дисфункції ПШ в деяких випадках приліжкова трансторакальна Ехо-КГ може безпосередньо підтвердити наявність ТЕЛА при візуалізації рухомих тромбів в правих відділах серця. Додаткові приліжкові процедури діагностичної візуалізації включають черезстраховідну Ехо-КГ, яка дозволяє виявити емболи в легеневій артерії та її основних гілках, та двосторонню компресійну венозну ультрасонографію вен, що може підтвердити тромбоз глибоких вен і в такий спосіб сприяти прийняттю рішень щодо лікування в невідкладних ситуаціях.

<sup>с</sup>Тромболізис або, як варіант, хірургічна емболектомія чи лікування за допомогою катетера (п.5)

### 3.10.2 Підозрювана тромбоемболія легеневої артерії, що не супроводжується шоком або гіпотензією

*Стратегії, що виходять із застосування методу комп'ютерної томографічної ангіографії (Рис. 4)*



**Рис. 4** Запропонований алгоритм обстеження пацієнтів з підозрою на тромбоемболію легеневої артерії невисокого ступеню ризику

КТ = компютерна томографія; ТЕЛА = тромбоемболія легеневої артерії.

<sup>а</sup>Для оцінки клінічної вірогідності можуть застосовуватись дві альтернативні схеми: трирівнева (низька, середня чи висока клінічна вірогідність діагнозу) або дворівнева (малоімовірна чи ймовірна ТЕЛА). При застосуванні помірно-чутливих аналізів, D-димер тест може проводитись тільки у пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю захворювання або й малоімовірною ТЕЛА, тоді як високочутливі технології можуть також використовуватись у пацієнтів з середньою клінічною вірогідністю ТЕЛА. Слід враховувати обмежене застосування D-димер тесту при підозрі на ТЕЛА у госпіталізованих пацієнтів.

<sup>б</sup>Під лікуванням мається на увазі антикоагулянтна терапія з приводу ТЕЛА.

<sup>с</sup>КТ-ангіограма вважається такою, що підтверджує діагноз ТЕЛА, якщо захворювання виявляється на сегментарному чи більш проксимальному рівні.

<sup>д</sup>При негативних результатах КТ-ангіограми у пацієнтів з високою клінічною вірогідністю слід розглянути можливість проведення додаткових обстежень до того, як відмовитись від спеціалізованого лікування ТЕЛА.

Комп'ютерна томографічна ангіографія стала основним методом торакальної діагностичної візуалізації з приводу підозрюваної ТЕЛА, однак, враховуючи той факт, що у більшості пацієнтів з підозрами на ТЕЛА наявність захворювання не підтверджується, не слід застосовувати КТ як першочерговий діагностичний тест.

У пацієнтів, які потрапили до відділення невідкладної допомоги, необхідно визначити рівень D-димера плазми та оцінити клінічну вірогідність захворювання, що є першим логічним кроком діагностики і дозволяє виключити ТЕЛА у близько 30% випадків, при цьому ризик розвитку тромбоемболії протягом 3-х наступних місяців у таких хворих, які не отримували лікування, становить <1%. У пацієнтів з високою клінічною вірогідністю ТЕЛА недоцільно застосовувати D-димер тест через його низьку негативну прогностичну значимість в цій групі хворих.<sup>200</sup> Також недостатньо обґрунтованим є використання згаданого тесту у госпіталізованих пацієнтів, оскільки кількість осіб, які мають бути перевірені для отримання клінічно значимого негативного результату, є досить високою.

В більшості клінік МДКТ ангіографія застосовується як метод другого ряду діагностики пацієнтів з підвищеним рівнем D-димера та як першочерговий тест у хворих з високою клінічною вірогідністю захворювання. Підтвердження ТЕЛА за результатами КТ-ангіографії можливе при виявленні тромба принаймні на сегментарному рівні артеріального дерева легень. У пацієнтів з високою клінічною вірогідністю ТЕЛА повідомлялось про отримання хибних негативних результатів МДКТ,<sup>134</sup> однак подібні випадки зустрічаються не часто і супроводжуються низьким тримісячним ризиком

розвитку тромбоемболії.<sup>99</sup> Таким чином, залишаються спірними питання як щодо необхідності в проведенні подальших обстежень, так і стосовно характеру цих обстежень у згаданих пацієнтів.

*Роль компресійної ультрасонографії нижніх кінцівок*

В певних умовах можливе застосування КУСГ для проведення діагностики з приводу підозрюваної ТЕЛА. У 30-50% пацієнтів з ТЕЛА під час КУСГ виявляється ТГВ,<sup>116,192,193</sup> а проксимальний ТГВ у хворих з підозрою на ТЕЛА є достатнім приводом для призначення антикоагулянтної терапії без додаткового обстеження.<sup>194</sup> Таким чином, проведення КУСГ до КТ може бути доцільним у пацієнтів з відносними протипоказаннями до КТ, як ниркова недостатність, алергія на контрастні речовини чи вагітність.<sup>195,196</sup>

*Роль вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії*

В клініках, що мають можливість проведення вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії легень, цей метод обстеження є допустимим варіантом для пацієнтів з підвищеним рівнем D-димеру та протипоказаннями до проведення КТ. Крім цього, застосування ВПС має ще одну перевагу, яка полягає в уникненні непотрібного опромінення, зокрема у молоді та жінок, оскільки проведення торакального КТ може наражати їх на довічний ризик розвитку раку молочних залоз.<sup>139</sup> У хворих, які надходять до відділення невідкладної допомоги з підозрою на ТЕЛА, діагноз підтверджується за допомогою ВПС легень у 30-50% випадків з нормальними або високими показниками вірогідності.<sup>83,94,135,203</sup> Кількість підтверджених діагнозів за допомогою ВПС є вищою серед пацієнтів з нормальними результатами рентгенографії грудної клітини, що підтверджує рекомендацію про застосування ВПС, як першочергової процедури візуалізації ТЕЛА, у молодих пацієнтів.<sup>204</sup>

**Коментар робочої групи:**

*Пропонуємо внести корективи в алгоритм діагностики ТЕЛА у пацієнтів зі стабільною гемодинамікою (ТЕЛА невисокого ризику). У зв'язку з недостатньою доступністю МСКТ у всіх центрах, які займаються веденням пацієнтів з ТЕЛА в Україні, а також більш широким використанням методів ультразвукової діагностики, пропонуємо додати в алгоритм діагностики проведення компресійної сонографії вен нижніх кінцівок і трансторакальної (в деяких випадках черезстравохідної) Ехо-КГ. Виявлення тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок під час проведення ультразвукового дослідження при наявності клінічної симптоматики ТЕЛА (від 30 до 50% всіх пацієнтів) є достатнім для постановки відповідного діагнозу (ВТЕ) і початку специфічної (антикоагулянтної) терапії. Ехо-КГ дозволяє провести диференціальну діагностику синдрому задишки – виявити ознаки гострого перевантаження правих відділів серця, характерні для ТЕЛА, або інші можливі причини розвитку задишки (порушення сегментарної скоротливості при ОКС або зниження глобальної скоротливості ЛШ / виражена діастолічна дисфункція / клапанні ураження серця при декомпенсації серцевої недостатності). Підтвердження гострого перевантаження правих відділів серця при Ехо-КГ (особливо у пацієнтів проміжного ризику – субмасивна ТЕЛА) має значення як для діагностики, так і для визначення прогнозу у цій категорії пацієнтів. Цінність Ехо-КГ полягає в її доступності, неінвазивності і відсутності променевого навантаження, що дозволяє не тільки діагностувати ТЕЛА, але й оцінювати ефективність проведеної терапії в динаміці.*

*Запропонований алгоритм діагностики:*



Число пацієнтів з неоднозначними результатами обстеження можна також обмежити шляхом врахування клінічної вірогідності.<sup>94</sup> Так, наприклад, у пацієнтів з недиагностованою скінтиграфією легень та низькою клінічною вірогідністю ТЕЛА відмічається менше випадків підтвердження діагнозу ТЕЛА.<sup>94,157,203</sup> Негативна прогностична цінність цієї комбінації ще більше підвищується, якщо КУСГ нижніх кінцівок не виявляє ТГВ. Якщо у пацієнта з низькою клінічною вірогідністю ТЕЛА результати скінтиграфії легень вказують на високу вірогідність захворювання, слід розглянути можливість підтвердження діагнозу за допомогою інших обстежень, що підбираються індивідуально.

### 3.11 Нез'ясовані питання

Незважаючи на прогресивний розвиток методів діагностики ТЕЛА, деякі питання все ще залишаються остаточно нез'ясованими. Продовжуються дискусії щодо клінічного та діагностичного значення виявлення при МДКТ субсегментарних дефектів.<sup>136,137</sup> В останньому ретроспективному аналізі двох груп пацієнтів з підозрюваною ТЕЛА були отримані схожі результати (щодо частоти розвитку рецидивів протягом трьох місяців та рівня смертності) у пацієнтів з субсегментарною та більш проксимальною формами ТЕЛА, при цьому результати великою мірою залежали від супутніх захворювань.<sup>205</sup> Визначення субсегментарної ТЕЛА потребує стандартизації, і цілком можливо, що одиночні субсегментарні дефекти не мають такої ж клінічної значимості, як множинні субсегментарні тромби.

Зростає число випадків гіпердіагностики ТЕЛА.<sup>206</sup> Рандомізоване порівняння показало, що хоча при КТ обстеженні ТЕЛА виявляється частіше, ніж при ВПС, показники результатів впродовж трьох місяців виявляються однаковими, незалежно від застосовного методу діагностики.<sup>135</sup> Дані, отримані зі Сполучених Штатів, демонструють 80% зростання уявної частоти діагностування ТЕЛА після запровадження КТ-обстеження, без суттєвого впливу на рівень смертності.<sup>207,208</sup>

На думку деяких експертів, слід проводити лікування пацієнтів з випадково діагностованою ТЕЛА, виявленою за результатами КТ,<sup>144</sup> особливо за наявності онкологічних захворювань та тромбів у проксимальних ділянках, проте вагомим свідченням на користь цієї рекомендації відсутні. Співвідношення користі та ефективності КУСГ при підозрюваній ТЕЛА потребує подальшого уточнення.

Зрештою КТ-ангіографія з метою «диференційної діагностики методом потрійного виключення» (щодо ІХС, ТЕЛА та розширювальної аневризми аорти) у пацієнтів з болями в грудях нетравматичного походження, може бути точним засобом виявлення лише ішемічної хвороби серця.<sup>209</sup> Однак, співвідношення користь/ризик (в тому числі посилення впливу радіації та контрастної речовини) такого діагностичного підходу, потребує ретельної оцінки з урахуванням низької (<1%) поширеності ТЕЛА та розширювальної аневризми аорти в опублікованих на цей час дослідженнях.

### Рекомендації щодо діагностики

| Рекомендації   | Клас <sup>a</sup> | Рівень <sup>b</sup> | Посилання <sup>c</sup>  |
|--|-------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Підозрювана ТЕЛА, що супроводжується шоком або гіпотензією</b>  |                   |                     |                         |
| При підозрюваній ТЕЛА високого ступеню ризику, про що свідчать шок або гіпотензія, рекомендується проведення з діагностичною метою екстреної КТ-ангіографії або приліжкової трансторакальної Ехо-КГ (в залежності від наявного та з урахуванням клінічних обставин).   | I                 | C                   | 182                     |
| У пацієнтів з підозрою на ТЕЛА високого ступеню ризику та ознаками дисфункції ПШ, стан яких настільки нестабільний, що не дозволяє провести перевірку КТ-ангіографію, слід розглянути можливість здійснення приліжкового обстеження на наявність тромбів у венах та/або легеневій артерії за допомогою КУСГ та/або черезстравохідної Ехо-КГ з метою додаткового підтвердження діагнозу ТЕЛА, за умови негайної доступності згаданих методів. | Пб                | C                   | 188, 189                |
| Ангіографія легень може розглядатись як діагностичний метод у пацієнтів з нестабільним станом, направлених безпосередньо до лабораторії катетеризації, якщо за даними коронарної ангіографії було виключено наявність ГКС, а ТЕЛА виступає ймовірним альтернативним діагнозом.   | II                | C                   |                         |
| <b>Підозрювана ТЕЛА, що не супроводжується шоком або гіпотензією</b>   |                   |                     |                         |
| Рекомендується застосування валідованих критеріїв для діагностики ТЕЛА.  | I                 | B                   | 198                     |
| <b>Клінічна оцінка</b>   |                   |                     |                         |
| Діагностична стратегія повинна базуватись на визначенні клінічної вірогідності за допомогою клінічної оцінки або затверджених правил прогнозування.  | I                 | A                   | 92-94, 99, 100, 104-106 |
| <b>D-димер тест</b>  |                   |                     |                         |
| Рекомендується проводити визначення рівня D-димеру, бажано з використанням високочутливих тестів, у амбулаторних хворих/пацієнтів відділення невідкладної допомоги з низькою чи середньою клінічною вірогідністю захворювання або малою ймовірною ТЕЛА з метою зменшення потреби в додаткових візуалізаційних обстеженнях та опроміненні.  | I                 | A                   | 99, 100, 112-116, 135   |
| У пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю або малою ймовірною ТЕЛА нормальний рівень D-димеру, визначений за допомогою високо- чи помірно-чутливого тесту, виключає наявність ТЕЛА.   | I                 | A                   | 99, 100, 112-116        |
| У пацієнтів з середнім ступенем вірогідності та негативними результатами помірно-чутливого тесту рекомендується розглянути можливість проведення додаткових обстежень.   | Пб                | C                   | 99, 100, 105            |
| Не рекомендується застосовувати D-димер тест для обстеження пацієнтів з високою клінічною вірогідністю захворювання, оскільки нормальний результат тесту не дозволяє надійно виключити наявність ТЕЛА, навіть при застосуванні високочутливих технологій.  | III               | B                   | 110, 111                |

| КТ-ангіографія <sup>d</sup>   |     |   |                   |
|---|-----|---|-------------------|
| Нормальні результати КТ-ангіографії дозволяють надійно виключити наявність ТЕЛА у пацієнтів з низькою чи середньою клінічною вірогідністю або малоймовірною ТЕЛА.   | I   | A | 99, 113, 116, 135 |
| Нормальні результати КТ-ангіографії можуть надійно виключати наявність ТЕЛА у пацієнтів з високою клінічною вірогідністю або ймовірною ТЕЛА.  | IIa | B | 99                |
| Результати КТ-ангіографії, що свідчать про наявність тромбів в судинах сегментарного або більш проксимального рівнів, підтверджують ТЕЛА.   | I   | B | 134               |
| Якщо під час КТ виявляються ізольовані тромби на субсегментарному рівні, для підтвердження ТЕЛА потребуються додаткові обстеження.  | IIb | C | 134               |
| Вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія  |     |   |                   |
| Нормальні результати перфузійної сцинтиграфії легень виключають наявність ТЕЛА.   | I   | A | 83, 94, 114, 135  |
| Високо вірогідний результат ВПС підтверджує наявність ТЕЛА.   | IIa | B | 94                |
| Недіагностичний результат ВПС в сукупності з негативним результатом проксимальної КУСГ може виключати наявність ТЕЛА у пацієнтів з низькою клінічною вірогідністю захворювання або малоймовірною ТЕЛА.                                  | IIa | B | 83, 114, 135      |
| КУСГ нижніх кінцівок  |     |   |                   |
| У окремих пацієнтів з підозрюваною ТЕЛА може бути рекомендованим проведення КУСГ нижніх кінцівок з метою виявлення ТГВ, що дозволить уникнути потреби в додаткових візуалізаційних обстеженнях в разі отримання позитивного результату. | IIb | B | 113, 114, 116     |
| Проксимальний ТГВ, виявлений за допомогою КУСГ у пацієнтів з клінічною підозрою на ТЕЛА, підтверджує наявність ТЕЛА.  | I   | B | 116, 194          |
| Якщо в ході КУСГ виявляється тільки дистальний ТГВ, для підтвердження діагнозу ТЕЛА потребується проведення додаткових обстежень.   | IIa | B | 116               |
| Ангіографія легень  |     |   |                   |
| Ангіографію легень слід застосовувати у випадку виникнення невідповідності між результатами оцінки клінічної вірогідності та даними неінвазивних візуалізаційних тестів.  | IIb | C | 134               |
| Магнітно-резонансна ангіографія   |     |   |                   |
| Не слід застосовувати МРА для виключення наявності ТЕЛА.  | III | A | 170, 171          |

<sup>a</sup>Клас рекомендацій.

<sup>b</sup>Рівень доказовості.

<sup>c</sup>Посилання

<sup>d</sup>Мається на увазі МДКТ.

**Таблиця 6. Затверджені критерії діагностики ТЕЛА (виходячи із застосування неінвазивних тестів) у пацієнтів, які не мають шоку чи гіпертензії, у відповідності з клінічною вірогідністю**

| Діагностичний критерій              | Клінічна вірогідність ТЕЛА |         |        |                   |               |
|-------------------------------------|----------------------------|---------|--------|-------------------|---------------|
|                                     | Низька                     | Середня | Висока | Малоймовірна ТЕЛА | Ймовірна ТЕЛА |
| Виключення діагнозу ТЕЛА            |                            |         |        |                   |               |
| <i>D-димер тест</i>                 |                            |         |        |                   |               |
| Негативний результат, високочутлива | +                          | +       | -      | +                 | -             |



|  |   |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|---|
| технологія   |   |   |   |   |   |
| Негативний результат, помірно-чутлива технологія   | + | ± | - | + | - |
| <i>КТ-ангіографія грудної клітини</i>  |   |   |   |   |   |
| Нормальний результат тільки МДКТ   | + | + | ± | + | ± |
| <i>ВПС</i>   |   |   |   |   |   |
| Нормальний результат перфузійної сцинтиграфії легень   | + | + | + | + | + |
| Недіагностичний результат сцинтиграфії легень <sup>a</sup> та негативний проксимальний показником КУСГ | + | ± | - | + | - |
| <b>Підтвердження діагнозу ТЕЛА</b>   |   |   |   |   |   |
| КТ-ангіографія грудної клітини показує ТЕЛА принаймні на сегментарному рівні                           | + | + | + | + | + |
| Висока вірогідність за даними ВПС  | + | + | + | + | + |
| Проксимальний ТГВ, діагностований під час КУСГ   | + | + | + | + | + |

+/зелений = дійсний діагностичний критерій (не потребує додаткового обстеження); -/червоний = недійсний критерій (обов'язково необхідне проведення додаткових обстежень); ±/жовтий = сумнівний критерій (може розглядатись додаткове обстеження).

<sup>a</sup>Результати сцинтиграфії легень з низькою чи середньою вірогідністю захворювання, за класифікацією PLOPED.

КУСГ = проксимальна ультразвукографія вен нижніх кінцівок; PLOPED = Проспективне дослідження методів діагностики тромбоемболії легеневої артерії;

### **Коментар робочої групи:**

*Лікування ТЕЛА в закладах охорони здоров'я України є етапною і включає первинну, вторинну (спеціалізовану) та третинну (високоспеціалізовану) медичну допомогу.*

*Первинна медична допомога пацієнтам із ТЕЛА надається (в залежності від стану хворого) лікарями швидкої допомоги, загальної практики-сімейними лікарями та дільничними лікарями-терапевтами – в амбулаторіях, амбулаторіях загальної практики-сімейної медицини, сільських лікарських амбулаторіях, в центрах первинної медико-санітарної допомоги, на прийомі у лікаря або в денному стаціонарі за місцем проживання (перебування) пацієнта (номенклатура згідно наказу МОЗ України від 28.10.2002 № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я» та наказу МОЗ України від 05.10.2011 № 646 «Порядок медичного обслуговування громадян центрами первинної медичної (медико-санітарної) допомоги»).*

*Вторинна (спеціалізована) медична допомога на амбулаторному рівні надається лікарями-кардіологами в діагностичних центрах, поліклініках – центральних міських, міських, центральних районних, районних, в центрах з медичних консультацій та діагностики (консультативно-діагностичних центрах), спеціалізованих медичних центрах (номенклатура згідно наказу МОЗ України від 28.10.2002 № 385).*

*Вторинна (спеціалізована) медична допомога на стаціонарному рівні надається у спеціалізованих кардіологічних відділеннях багатопрофільних лікарняних закладів: у багатопрофільних лікарнях (клінічних лікарнях) інтенсивного лікування, лікарнях відновного (реабілітаційного) лікування, лікарнях (клінічних лікарнях) планового лікування, обласних центрах кардіологічної допомоги (номенклатура згідно наказу МОЗ України від 28.10.2002 № 385 та наказу МОЗ України та НАМН України від 24.07.2013 р. № 621/60 «Про систему кардіологічної допомоги у закладах охорони здоров'я України»).*

*Третинна (високоспеціалізована) медична допомога надається у високоспеціалізованих центрах – регіонального, міжрегіонального, обласного рівня, відділеннях кардіохірургії закладів охорони здоров'я (ЗОЗ), центрах рентгеноендоваскулярної діагностики та лікування із функцією реперфузійних втручань (номенклатура згідно наказу МОЗ України та НАМН України від 24.07.2013 р. № 621/60, наказу МОЗ України та НАМН України від 11.03.2013 р. № 193/20 «Про систему кардіохірургічної допомоги в Україні» та наказу МОЗ України та НАМН України від*

18.03.2013 р. № 211/24 «Про організацію і роботу системи з рентгеноендоваскулярної діагностики та лікування у закладах охорони здоров'я України».

Зважаючи на означене існує потреба в створенні етапних діагностичних протоколів для всіх етапів надання допомоги.

Існуючий в рекомендаціях алгоритм призначений для третього рівня медичної допомоги, в той час як діагностичні можливості першого і другого етапів потребують інших заходів.

Наприклад, на етапі догоспітальної допомоги діагностичний алгоритм може бути наступним:

- збір анамнезу;
- оцінка клінічної картини;
- ЕКГ;
- Ехо-КГ (за можливості);
- визначення рівня Д-димерів.

На вторинній стаціонарній медичній допомозі:

- збір анамнезу;
- оцінка клінічної картини;
- загальний аналіз крові;
- визначення рівня Д-димерів;
- визначення рівня тропоніну ;
- визначення рівня СРБ;
- рентгенографія грудної порожнини в 2 проекціях;
- ЕКГ;
- Ехо-КГ;
- дуплексне сканування судин.

Також має бути створений транспортний протокол для забезпечення чіткої взаємодії медичного персоналу на різних етапах лікування хворих.

## 4. Прогностичний аналіз

### 4.1 Клінічні параметри

Гостра дисфункція ПШ є вирішальним фактором, що визначає наслідки гострої форми ТЕЛА. Відповідно, клінічні симптоми та ознаки гострої недостатності ПШ, такі як стійка артеріальна гіпотензія та кардіогенний шок, свідчать про підвищений ризик ранньої смертності. Крім цього, непритомність та тахікардія разом зі звичайними клінічними параметрами, пов'язаними з існуючими станами та супутніми захворюваннями, асоціюються з несприятливим короткостроковим прогнозом. Зокрема, згідно з даними Міжнародного об'єднаного реєстру тромбоемболії легеневої артерії (ICOPER), до прогностичних факторів належать вік >70 років, показники систолічного АТ <90 мм рт.ст., частота дихання >20 вдихів за хвилину, онкологічні захворювання, хронічна серцева недостатність та хронічне обструктивне захворювання легень.<sup>48</sup> В дослідженні з вивчення даних реєстру Registro Informatizado de la Enfermedad Tromboembolica venosa (RIETE) такі фактори, як іммобілізація з приводу неврологічного захворювання, вік старше 75 років та наявність онкологічного захворювання, кожен окремо, пов'язувались з підвищеним ризиком смерті протягом перших трьох місяців після епізоду гострої ВТЕ.<sup>47</sup> Супутній ТГВ також повідомлявся як окремий прогностичний параметр летальних наслідків протягом перших трьох місяців після діагностики.<sup>210</sup>

Як показує практика, різні прогностичні фактори, що виходять з клінічних параметрів, є корисними при стратифікації прогнозу у пацієнтів з гострою ТЕЛА. З них індекс тяжкості тромбоемболії легеневої артерії (PESI; Таблиця 7) є на цей час найбільш широко визнаним методом оцінки.<sup>211-214</sup> В одному дослідженні<sup>215</sup> застосування PESI виявилось більш ефективним щодо ідентифікації пацієнтів з 30-денними несприятливими

результатами хвороби, ніж розроблена раніше Женевська прогностична шкала.<sup>216</sup> Основна перевага PESI полягає в достовірному виявленні пацієнтів, які мають низький ризик 30-денної смертності (Класи I та II за PESI). В одному рандомізованому дослідженні низькі показники за PESI використовувались як критерій для призначення лікування в домашніх умовах при гострій ТЕЛА.<sup>217</sup>

Зважаючи на складність оригінального індексу PESI, який передбачає різні оцінки 11 змінних показників, була розроблена та затверджена спрощена версія, відома за назвою sPESI (Таблиця 7).<sup>218,219</sup> У пацієнтів з ТЕЛА повідомлялось, що sPESI дозволяє скласти більш точний прогноз на 30 днів, ніж шоківий індекс (відношення частоти серцевих скорочень до показника систолічного АТ),<sup>220</sup> а нульовий результат спрощеного PESI дозволяє ідентифікувати пацієнтів з низьким ступенем ризику, принаймні настільки ж достовірно, як і дані візуалізаційних обстежень та лабораторні біомаркери, застосування яких було запропоноване в попередній версії Настанов ESC.<sup>221</sup> Використання sPESI у поєднанні з тестами на тропонін дозволяє отримати додаткову прогностичну інформацію,<sup>222</sup> особливо для ідентифікації пацієнтів з низьким ступенем ризику.<sup>76</sup>

#### 4.2 Візуалізація правого шлуночка на ехокардіографії або комп'ютерній томографічній ангіографії

Ехокардіографічні ознаки дисфункції ПШ виявляються у  $\geq 25\%$  пацієнтів з ТЕЛА.<sup>223</sup> Вони вважаються самостійними прогностичними факторами несприятливого результату захворювання,<sup>224</sup> які вирізняються своєю різноплановістю, що ускладнює їх стандартизацію.<sup>225</sup> Незважаючи на це, у пацієнтів з ТЕЛА, що мають стабільні гемодинамічні показники та нормальний артеріальний тиск, ехокардіографічна оцінка морфологічних параметрів та функції ПШ може бути корисною при проведенні прогностичної стратифікації.

Як зазначалось в попередньому пункті щодо діагностики ТЕЛА, ехокардіографічні ознаки, які застосовуються для стратифікації пацієнтів з ТЕЛА за ризиками, включають розширення ПШ, показник відношення діаметрів лівого і правого шлуночків, гіпокінезію вільної стінки ПШ, збільшення швидкості потоку трикуспідальної регургітації, зменшення систолічного зміщення трикуспідального кільця або комбінацію згаданих параметрів. В ході мета-аналізів було встановлено, що дисфункція ПШ, виявлена при Ехо-КГ, асоціюється зі зростанням ризику короткострокової смертності у пацієнтів зі стабільними гемодинамічними параметрами, однак загальна прогностична значимість цього факту залишається низькою (Таблиця 8).<sup>226,227</sup> Крім дисфункції ПШ, Ехо-КГ також дозволяє виявити такі два розлади, що асоціюються з підвищеною смертністю у пацієнтів з ТЕЛА, як шунт справа наліво через відкрите овальне вікно та наявність тромбів в правих відділах серця.<sup>80,184</sup>

Таблиця 7. Оригінальна та спрощена версії PESI

| Параметр   | Оригінальна версія <sup>214</sup>         | Спрощена версія <sup>218</sup>   |
|--|---|----------------------------------|
| Вік  | Вік у роках                               | 1 бал (якщо вік > 80 років)      |
| Чоловіча стать                                       | + 10 балів                                | -                                |
| Рак  | + 30 балів                                | 1 бал                            |
| Хронічна серцева недостатність                       | + 10 балів                                | 1 бал                            |
| Хронічне захворювання легень                         | + 10 балів                                |                                  |
| Частота пульсу $\geq 110$ у/хв.                      | + 20 балів                                | 1 бал                            |
| Систолічний тиск крові <100 мм рт.ст.                | + 30 балів                                | 1 бал                            |
| Частота дихання >30 вдихів/хвилину                   | + 20 балів                                | -                                |
| Температура <36°C                                    | + 20 балів                                | -                                |
| Зміна психічного стану                               | + 60 балів                                | -                                |
| Насичення гемоглобіну артеріальної крові киснем <90% | + 20 балів                                | 1 бал                            |
|  | <b>Рівні ризику<sup>a</sup></b>           |                                  |
|  | <b>Клас I: <math>\leq 65</math> балів</b> | <b>0 балів = 30-денний ризик</b> |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>дуже низький ризик смертності впродовж 30 днів (0-1,6%)</p> <p><b>Клас II: 66-85 балів</b><br/>низький ризик смертності (1,7-3,5%)</p> <p><b>Клас III: 86-105 балів</b><br/>помірний ризик смертності (3,2-7,1%)</p> <p><b>Клас IV: 106-125 балів</b><br/>високий ризик смертності (4,0-11,4%)</p> <p><b>Клас V: &gt;125 балів</b><br/>дуже високий ризик смертності (10,0-24,5%)</p> | <p>смертності 1% (95% ДІ 0,0%-2,1%)</p> <p>≥1 балу = 30-денний ризик смертності 10,9% (95% ДІ 8,5-13,2%)</p> |
|--|--|--|

у/хв = ударів на хвилину

<sup>a</sup>Виходячи з суми балів.

При візуалізації чотирьохкамерного зрізу серця за допомогою КТ-ангіографії можна виявити збільшення ПШ (кінцево-діастолічний діаметр в порівнянні з діаметром лівого шлуночка), що є ознакою дисфункції ПШ. Свідчення про прогностичну значимість ідентифікованого збільшення ПШ на КТ-ангіографії були отримані в численних ранніх ретроспективних дослідженнях<sup>227</sup> та підтверджені результатами проспективного багатоцентрового когортного дослідження за участі 457 пацієнтів (Таблиця 8).<sup>228</sup> Випадки госпітальної смертності або клінічного погіршення відмічені у 44 пацієнтів з дисфункцією ПШ за даними КТ та у 8 пацієнтів без згаданої дисфункції (14,5% і 5,2%;  $P < 0,004$ ). Дисфункція правого шлуночка виступала самостійним прогностичним фактором несприятливого госпітального результату як в загальній популяції (HR 3,5; 95% ДІ 1,6-7,7;  $P = 0,002$ ), так і у пацієнтів зі стабільними гемодинамічними показниками (HR 3,8; 95% ДІ 1,3-10,9;  $P = 0,007$ ). Ці дані підтверджуються іншими останніми публікаціями.<sup>229,230</sup>

### 4.3 Лабораторні аналізи та біомаркери

#### 4.3.1 Маркери дисфункції правого шлуночка

Перевантаження тиском правого шлуночка пов'язується зі збільшенням розтягнутості міокарда, що приводить до вивільнення мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) або N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичний пропептиду (NT-proBNP). При гострій ТЕЛА, концентрація найтріуретичних пептидів в плазмі відображає тяжкість пригнічення гемодинаміки та (можливо) дисфункції ПШ.<sup>231</sup> За даними мета-аналізу, у 51% з 1132 пацієнтів з гострою ТЕЛА відмічались підвищені концентрації BNP або NT-proBNP на момент госпіталізації. Ризик ранньої смертності у таких хворих становив 10% (95% ДІ 8,0-13), а ризик несприятливих клінічних результатів – 23% (95% ДІ 20-26).<sup>232</sup>

У пацієнтів з ТЕЛА, які мають нормальний артеріальний тиск, зростання концентрацій BNP або NT-proBNP має низьку позитивну прогностичну цінність щодо передбачення ранньої смертності.<sup>233</sup> В проспективному багатоцентровому когортному дослідженні, що включало 688 пацієнтів, концентрація NT-proBNP в плазмі на рівні 600 пг/мл вважалась оптимальним межовим значенням для ідентифікації збільшеного ризику (Таблиця 8).<sup>234</sup> З іншого боку, низькі концентрації BNP або NT-proBNP, з огляду на їх високу негативну прогностичну значимість, дозволяють ідентифікувати пацієнтів зі сприятливим прогнозом щодо короткострокових клінічних результатів.<sup>226,232,235,236</sup> У пацієнтів зі стабільними гемодинамічними параметрами та низьким рівнем NT-proBNP можна розглядати можливість ранньої виписки та проведення амбулаторного лікування.<sup>237</sup>

#### 4.3.2 Маркери уражень міокарда

У пацієнтів, які померли внаслідок масивної ТЕЛА, під час розтину виявляють ознаки трансмурального інфаркту міокарду ПШ, незважаючи на інтактні коронарні артерії.<sup>238</sup> Підвищення рівня тропоніну в плазмі, виявлене під час госпіталізації, пов'язувалось з ТЕЛА і асоціювалось з погіршенням прогнозу. В ході мета-аналізу даних для 1985 пацієнтів було виявлено підвищення концентрації серцевого тропоніну I або T у майже 50% пацієнтів з гострою ТЕЛА (Таблиця 8).<sup>239</sup> Зростання рівня тропоніну пов'язувалось з підвищеним рівнем смертності як у пацієнтів відібраних наугад [СР 9,44; 95% ДІ 4,14-21,49], так і у хворих зі стабільними гемодинамічними параметрами [СР 5,90; 95% ДІ 2,68-12,95], а результати для тропоніну I та тропоніну T співпадали, однак дані інших звітів свідчать про обмежену прогностичну цінність підвищеного рівня тропонінів для хворих з нормальним артеріальним тиском.<sup>240</sup>

Повідомлялось, що позитивна прогностична цінність підвищення концентрації тропонінів щодо ранньої смертності внаслідок ТЕЛА становить від 12% до 44%, а негативна прогностична цінність є високою, незалежно від застосованих тестів та межових значень. Розроблені останнім часом високочутливі технології дозволили дещо покращити прогностичну цінність згаданого біомаркера, зокрема що стосується виключення пацієнтів з несприятливими короткостроковими прогнозами хвороби.<sup>214</sup> Приміром, в проспективному багатоцентровому когортному дослідженні за участі 526 пацієнтів з нормальним артеріальним тиском та гострою ТЕЛА, негативна прогностична цінність концентрацій тропоніну T < 14 пг/мл (виміряних за допомогою високочутливих технологій) становила 98% стосовно ускладненого перебігу захворювання, що відповідало результатам, отриманим за шкалою sPESI.<sup>76</sup>

Встановлено, що білки серцевого типу, що зв'язують жирні кислоти (Н-ФААТ) і виступають раннім маркером ураження міокарда, теж мають прогностичну значимість при гострій ТЕЛА.<sup>242,243</sup> У нормотензивних пацієнтів циркулюючий рівень Н-ФААТ  $\geq 6$  нг/мл має позитивну прогностичну цінність 28% і негативну прогностичну цінність 99% щодо несприятливих 30-денних результатів хвороби (Таблиця 8).<sup>244</sup> Комбінація простих показників, що включають наявність тахікардії, синкопального стану та позитивних результатів приліжкових тестів на Н-ФААТ, дозволяє отримати прогностичну інформацію, подібну до тієї, що отримуємо при дисфункції ПШ за даними Ехо-КГ.<sup>245,246</sup>

**Таблиця 8. Візуалізаційні обстеження та лабораторні аналізи<sup>a</sup> для складання прогнозу ранньої<sup>b</sup> смертності при гострій ТЕЛА**

| Аналіз або біомаркер | Межове значення              | Чутлив., % (95% ДІ) | Специф., % (95% ДІ) | НПЗ, % (95% ДІ) | ППЗ, % (95% ДІ) | СР або HR (95% ДІ) | Кільк Пац. | Дизайн дослідження (посил.)           | Примітки   |
|----------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|-----------------|-----------------|--------------------|------------|---------------------------------------|--|
| Ехокардіографія      | Різні критерії дисфункції ПШ | 74 (61-84)          | 54 (51-56)          | 98 (96-99)      | 8 (6-10)        | 2,4 (1,3-4,3)      | 1249       | Мета-аналіз <sup>226</sup>            | Дисфункція ПШ за даними Ехо-КГ або КТ застосовувалась як один з критеріїв включення в двох рандомізованих дослідженнях з вивчення тромболізісу у нормотензивних пацієнтів з ТЕЛА. <sup>252,253</sup> |
| КТ-ангіографія       | ПШ/ЛШ $\geq 1,0$             | 46 (27-66)          | 59 (54-64)          | 93 (89-96)      | 8 (5-14)        | 1,5 (0,7-3,4)      | 383        | Мета-аналіз <sup>226</sup>            | включення в двох рандомізованих дослідженнях з вивчення тромболізісу у нормотензивних пацієнтів з ТЕЛА. <sup>252,253</sup>   |
|                      | ПШ/ЛШ $\geq 0,9$             | 84 (65-94)          | 35 (30-39)          | 97 (94-99)      | 7 (5-10)        | 2,8 (0,9-8,2)      | 457        | Проспективне когортне <sup>228</sup>  |  |
| BNP                  | 75-100 пг/мл                 | 85 (65-94)          | 56 (50-62)          | 98 (94-99)      | 14 (9-21)       | 6,5 (2,0-2,1)      | 261        | Мета-аналіз <sup>232</sup>            | Оптимальне межове значення для ТЕЛА не визначено.  |
| NT-proBNP            | 600 пг/мл                    | 86 (69-95)          | 50 (46-54)          | 99 (97-100)     | 7 (5-19)        | 6,3 (2,2-18,3)     | 688        | Проспективне когортне <sup>234e</sup> | Значення NT-proBNP <500 пг/мл було одним   |

|            |  |               |               |               |               |                   |      |                                       | з критеріїв включення до неконтрольованого дослідження з вивчення лікування ТЕЛА в домашніх умовах. <sup>237</sup> |
|------------|--|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------|------|---------------------------------------|--|
| Тропонін І | Різні аналізи/ межові значення <sup>c</sup>                          | NR            | NR            | NR            | NR            | 4,0<br>(2,2-7,2)  | 1303 | Мета-аналіз <sup>239</sup>            | Позитивні результати тесту на серцевий тропонін  |
| Тропонін Т | Різні аналізи/ межові значення <sup>c</sup><br>14 пг/мл <sup>d</sup> | NR            | NR            | NR            | NR            |                   | 682  | Мета-аналіз <sup>239</sup>            | застосовувались як один з критеріїв включення до   |
|            |  | 87<br>(71-95) | 42<br>(38-47) | 98<br>(95-99) | 9<br>(6-12)   | 5,0<br>(1,7-14,4) | 526  | Проспективне когортне <sup>76e</sup>  | рандомізованого дослідження з вивчення тромболізу у нормотензивних пацієнтів з ТЕЛА. <sup>253</sup>                |
| H-FAAT     | 6 нг/мл  | 89<br>(52-99) | 82<br>(74-89) | 99<br>(94-99) | 28<br>(13-47) | 36,6<br>(4,3-304) | 126  | Проспективне когортне <sup>244e</sup> |  |

H-FAAT = білки серцевого типу, що зв'язують жирні кислоти; HR = відносний ризик; НПЗ = негативна прогностична значимість; NR = не зазначається у вказаному посиланні; ППЗ = позитивна прогностична значимість.

<sup>a</sup>В Таблиці відображено результати мета-аналізів або, за відсутності, дані масштабних проспективних когортних досліджень.

<sup>b</sup>В більшості досліджень під терміном «ранній» мається на увазі госпітальний період або перші 30 днів після індексної події.

<sup>c</sup>В дослідженнях, що увійшли до цього мета-аналізу, межові значення для застосованих тестів на визначення рівня серцевих тропонінів, відповідали 99-му процентилю для здорових осіб з коефіцієнтом варіацій <10%.

<sup>d</sup>Високочутлива технологія.

<sup>e</sup>В цих дослідженнях брали участь тільки нормотензивні пацієнти та застосовувались комбіновані наслідки захворювання (смертність з усіх причин або серйозні серцево-судинні ускладнення).

### Коментар робочої групи:

*H-FAAT = білки серцевого типу, що зв'язують жирні кислот, – не мають реєстрації в Україні.*

#### 4.3.3 Інші (несерцеві) лабораторні біомаркери

Підвищена концентрація сироваткового креатиніну та знижена (розрахована) швидкість клубочкової фільтрації пов'язуються з показниками 30-денної смертності з усіх причин при гострій ТЕЛА.<sup>247</sup> Також встановлено, що збільшення рівня ліпокаїну, асоційованого з желатиназою нейтрофілів та рівня цистатину С, які свідчать про гостре ураження нирок, мають прогностичну значимість.<sup>248</sup> Підвищені концентрації D-димеру асоціюються в деяких дослідженнях зі зростанням показника короткострокової смертності,<sup>249,250</sup> тоді як негативна прогностична цінність рівнів <1500 нг/мл становить 99% щодо виключення смертності з будь-яких причин впродовж трьох місяців.<sup>251</sup>

#### 4.4 Комбіновані методи та показники

Встановлено, що у пацієнтів з гострою ТЕЛА та стабільними гемодинамічними показниками на момент діагностики, жодні індивідуальні клінічні, візуалізаційні чи лабораторні результати не дозволяють передбачити ризик несприятливих госпітальних результатів захворювання, що може вважатись достатньо високим для виправдання доцільності застосування первинної реперфузійної терапії. Відповідно, в реєстрах і когортних дослідженнях були запропоновані й перевірені численні клінічні результати та дані візуалізаційної діагностики і лабораторних аналізів з метою поліпшення стратифікації ризиків.<sup>222,246,254-259</sup> Клінічна цінність більшості таких методів і показників залишається невизначеною, однак дисфункція ПШ за даними Ехо-КГ (або КТ-ангіограми) разом з позитивними даними тесту на серцеві тропоніни<sup>256,260</sup> застосовувались як критерій включення в нещодавно опубліковане рандомізоване дослідження з вивчення тромболізу,<sup>261</sup> в якому брали участь 1006 нормотензивних пацієнтів з гострою ТЕЛА. У

пацієнтів, які отримували стандартну антикоагуляційну терапію, частота смертельних випадків або гемодинамічною декомпенсацією впродовж перших 7 днів після рандомізації становила 5,6%.<sup>253</sup>

#### 4.5 Стратегія прогностичного аналізу

При складанні прогнозу ранніх (госпітальних або 30-денних) результатів захворювання у пацієнтів з гострою ТЕЛА повинні враховуватись як ризики, пов'язані з ТЕЛА, так і клінічний стан пацієнта та супутні захворювання. Принципи визначення рівнів клінічного ризику представлено в *Таблиці 9*. Рекомендації щодо терапевтичних стратегій та алгоритмів з урахуванням ризиків, складені на базі цієї класифікації, обговорюються в наступному розділі, а узагальнені дані з цього питання викладені на *Рис. 5*.

На етапі клінічної підозри ТЕЛА гемодинамічно нестабільні пацієнти з шоком та гіпотензією повинні негайно ідентифікуватись як *пацієнти, які мають високий ступінь ризику* (*Рис. 2*). У таких хворих мають застосовуватись екстрені діагностичні алгоритми, як зазначається в попередньому розділі, та, при підтвердженні діагнозу ТЕЛА, первинної фармакологічної (або, як альтернатива, хірургічної чи оперативної) реперфузійної терапії.

Після підтвердження діагнозу ТЕЛА слід розглянути можливість проведення додаткової стратифікації ризиків, оскільки вони можуть вплинути на стратегію лікування та тривалість госпіталізації (див. п. 5.8). Оцінку ризику у таких хворих необхідно починати із застосування валідованих прогностичних шкал клінічного стану, бажано PESI або спрощеної версії, sPESI, для диференціації середнього і низького ступенів ризику. Близько третини пацієнтів мають низький ризик ранніх несприятливих результатів захворювання, про що свідчить приналежність до Класу I чи II за PESI або нульовий показник згідно зі спрощеною версією PESI. З іншого боку, за даними реєстрів та когортних досліджень, рівень 30-денної смертності у пацієнтів III-V Класів за PESI становить до 24,5%,<sup>214</sup> а у хворих, які мають показник sPESI  $\geq 1$  – до 11%.<sup>218</sup> Відповідно, пацієнти з нормальним артеріальним тиском та Класом PESI  $\geq$  III або показником спрощеного PESI  $\geq 1$ , вважаються такими, що входять до групи *середнього ступеню ризику*. Цій категорії хворих доцільно провести додаткову оцінку ризиків, звертаючи особливу увагу на стан ПШ, що зумовлений гострим перевантаженням тиском на тлі ТЕЛА. Пацієнти, які мають ознаки дисфункції ПШ (за даними Ехо-КГ або КТ-ангіографії) разом з підвищеним рівнем циркулюючих серцевих біомаркерів (зокрема позитивні результати тесту на серцевий тропонін), мають бути віднесені до категорії хворих з *середньо-високим ступенем ризику*. Як більш детально зазначається в наступному розділі, в таких випадках рекомендується здійснювати ретельний нагляд з метою раннього виявлення гемодинамічних розладів та потреби в проведенні рятувальної реперфузійної терапії.<sup>253</sup> З іншого боку, пацієнти з нормальними параметрами ПШ за даними Ехо-КГ або КТ-ангіографії та/або нормальним рівнем серцевих біомаркерів належать до групи *середньо-низького ступеню ризику*.

**Таблиця 9. Класифікація пацієнтів з гострою ТЕЛА, виходячи з ризику ранньої смертності**

| Ризик ранньої смертності |                  | Параметри ризику та шкали |  |   |   |
|--------------------------|------------------|---------------------------|--|---|---|
|                          |                  | Шок або гіпотензія        | PESI клас III-V або sPESI > 1 <sup>a</sup> | Ознаки дисфункції ПШ за даними візуалізаційних обстежень <sup>b</sup> | Серцеві лабораторні біомаркери <sup>c</sup> |
| Високий                  |                  | +                         | (+) <sup>d</sup>                           | +   | (+) <sup>d</sup>                            |
| Середній                 | Середньо-високий | -                         | +  | Обидва позитивні  |   |
|                          | Середньо-низький | -                         | +  | Один (або жоден не) позитивний <sup>c</sup>                           |   |
| Низький                  |                  | -                         | -  | Оцінка не обов'язкова; якщо   |   |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  |  |  | проводиться, обидва показника негативні |
|--|--|--|---|

<sup>a</sup>PESI III-V класів вказує на те, що ризик 30-денної смертності знаходиться в діапазоні від помірного до дуже високого; sPESI  $\geq 1$  балу вказує на високий ризик 30-денної смертності.

<sup>b</sup>Ехокардіографічні критерії дисфункції ПШ включають розширення ПШ та/або збільшення кінцево-діастолічного діаметру в порівнянні з діаметром лівого шлуночка (в більшості досліджень максимальне значення становило 0,9 або 1,0); гіпокінезію вільної стінки ПШ; збільшення швидкості потоку трикуспідальної регургітації або комбінацію згаданих параметрів. При проведенні КТ ангіографії (чотирьохкамерний зріз серця) дисфункція ПШ визначається як збільшення кінцево-діастолічного діаметру ПШ в порівнянні з діаметром ЛШ з межовим значенням 0,9 або 1,0).

<sup>c</sup>Маркери ураження міокарду (як то підвищений рівень серцевого тропоніну I чи T в плазмі) або серцева недостатність внаслідок дисфункції (правого) шлуночка (підвищення концентрації натрійуретичного пептиду в плазмі).

<sup>d</sup>У пацієнтів з гіпотензією чи шоком вважається непотрібним проведення ані розрахунку за шкалою PESI (або sPESI), ані лабораторних аналізів.

<sup>e</sup>Пацієнти, які мають Клас I-III за PESI або 0 за sPESI та підвищений рівень серцевих біомаркерів або ознаки дисфункції ПШ за даними візуалізаційних обстежень, повинні також бути віднесені до категорії хворих з середньо-низьким ступенем ризику. Це може застосовуватись в ситуаціях, коли результати візуалізаційних обстежень чи аналізів на біомаркери отримуються до розрахунку індексу клінічної тяжкості.

Дані реєстрів та когортних досліджень вказують, що пацієнти I-II Класу за PESI або з нульовим показником за sPESI та підвищеним рівнем серцевих біомаркерів або ознаками дисфункції ПШ за результатами візуалізаційних обстежень, повинні також бути віднесені до категорії хворих з середньо-низьким ступенем ризику.<sup>76,222,262</sup> Однак наразі проведення стандартних візуалізаційних обстежень за наявності низьких показників PESI або нульового значення sPESI вважається непотрібним, оскільки терапевтичне значення цих досліджень в згаданих випадках не доведено.

### Рекомендації щодо проведення прогностичного аналізу

| Рекомендації   | Клас <sup>a</sup> | Рівень <sup>b</sup> | Посилання <sup>c</sup> |
|--|-------------------|---------------------|------------------------|
| Рекомендується проведення первинної стратифікації ризиків при підозрюваній або підтвердженій ТЕЛА (виходячи з наявності шоку або стійкої гіпотензії) з метою виявлення пацієнтів з високим ризиком ранньої смертності.                                   | I                 | B                   | 47, 48                 |
| У пацієнтів, які не мають високого ризику розвитку захворювання, слід розглянути можливість застосування затверджених методів прогнозування клінічних ризиків, бажано PESI або sPESI, з метою диференціації ТЕЛА низького та середнього ступенів ризику. | IIa               | B                   | 214, 218               |
| У пацієнтів, які мають середній ризик розвитку захворювання, слід розглянути можливість оцінки стану правого шлуночка за допомогою Ехо-КТ або КТ та ураження міокарду за допомогою лабораторних біомаркерів з метою проведення додаткової стратифікації. | IIa               | B                   | 253                    |

<sup>a</sup>Клас рекомендацій.

<sup>b</sup>Рівень доказовості.

<sup>c</sup>Посилання.

## 5. Лікування в гострій фазі

### 5.1 Гемодинамічна та респіраторна підтримка

Гостра правошлуночкова недостатність, що супроводжується низьким серцевим викидом є однією з основних причин смерті хворих з ТЕЛА високого ступеню ризику. Таким чином, підтримуюча терапія набуває життєвого значення у пацієнтів з ТЕЛА та недостатністю ПШ. В експериментальних дослідженнях доведено, що агресивне об'ємне навантаження є неефективним і може навіть ще більше погіршити функцію ПШ за рахунок надмірної механічної розтягнутості або рефлексорного механізму, що пригнічує скорочуваність.<sup>263</sup> З іншого боку, помірне (500 мл) навантаження рідиною може сприяти збільшенню серцевого індексу у пацієнтів з ТЕЛА, які мають низький серцевий індекс та нормальні показники АТ.<sup>264</sup>



В багатьох випадках застосування вазопресорних препаратів є необхідним паралельно з фармакологічною, хірургічною або інтервенційною реперфузійною терапією або в період очікування на проведення такої терапії. Норадреналін може поліпшувати функцію ПШ шляхом безпосередньої позитивної інотропної дії, одночасно поліпшуючи також коронарну перфузію ПШ за рахунок стимуляції альфа-рецепторів периферичних судин та підвищення системного АТ. Вважається, що його застосування слід обмежувати випадками гіпотензії. За результатами невеликого дослідження, у пацієнтів з ТЕЛА, низьким серцевим індексом та нормальним АТ можна розглядати застосування добутаміну та/або допаміну, однак підвищення серцевого індексу понад фізіологічні значення може погіршити вентиляційно-перфузійний дисбаланс шляхом подальшого перерозподілу кровотоку від (частково) обтурованих до залучених судин.<sup>265</sup> Адреналін поєднує в собі позитивні властивості норадреналіну та добутаміну, не виявляючи системного вазодилатуючого ефекту останнього. Відповідно, застосування цього препарату може бути досить корисним у пацієнтів з ТЕЛА та шоком.

Вазодилатори знижують тиск в легеневій артерії та легеневої судинний опір, однак основною проблемою залишається недостатня специфічність цих препаратів, дія яких не обмежується впливом виключно на легеневі судини після системного (внутрішньовенного) введення. За даними невеликих клінічних досліджень, інгаляційне застосування закису азоту може поліпшити гемодинамічний статус та газообмін у пацієнтів з ТЕЛА.<sup>266,267</sup> Попередні результати свідчать, що левосимендан може відновлювати легенево-правошлуночкові артеріальні зв'язки при гострій ТЕЛА через вазодилатацію легневих судин та підвищення скорочувальної здатності ПШ.<sup>268</sup>

Гіпоксемія та гіпокапнія часто зустрічаються у хворих з ТЕЛА, проте в більшості випадків мають середній ступінь тяжкості. Коли тиск в правому передсерді перевищує тиск в лівому, відкрите *овальне вікно* може ще більше погіршувати гіпоксемію.<sup>80</sup> Зазвичай, гіпоксемія зникає при введенні кисню. При потребі в проведенні механічної вентиляції, слід вжити необхідних заходів з метою обмеження несприятливих гемодинамічних ефектів. Зокрема, позитивний інтраторакальний тиск, індукований штучною вентиляцією легенів, може зменшити венозний відтік та погіршити недостатність ПШ у пацієнтів з масивною ТЕЛА; таким чином позитивний тиск в кінці видиху слід застосовувати з обережністю. З метою збереження рівня тиску в кінці видиху <30 см H<sub>2</sub>O необхідно використовувати режим низького дихального об'єму (близько 6 мл/кг м'язової маси тіла).

Експериментальні дані свідчать, що проведення екстракорпоральної серцево-легеневої підтримки може бути ефективним при масивній ТЕЛА.<sup>269</sup> На користь цієї точки зору говорять епізодичні клінічні випадки та дані, отримані для груп пацієнтів.<sup>270-272</sup>

## 5.2 Антикоагуляція

У пацієнтів з гострою ТЕЛА рекомендується проводити антикоагуляційну терапію з метою профілактики ранньої смертності та рецидивів симптомної або фатальної ВТЕ. Стандартна тривалість антикоагуляційної терапії повинна становити щонайменше 3 місяці (див. також п.6). Лікування в гострій фазі під час цього періоду включає парентеральне введення антикоагулянтів [нефракційований гепарин (НФГ), низькомолекулярний гепарин (НМГ) або фондапаринукс] впродовж перших 5-10 днів. Початок терапії антагоністами вітаміну К (АВК) слід проводити на тлі парентерального введення гепарину. Як альтернатива АВК, після закінчення курсу гепаринів, антикоагулянтну терапію можна продовжити одним з нових пероральних антикоагулянтів (апіксабан, дабігатрану етикселат, ривароксабан, едоксабан). Якщо з нових пероральних антикоагулянтів для антикоагулянтної терапії ТЕЛА застосовується ривароксабан чи апіксабан, пероральну терапію одним з цих препаратів можна починати одразу або через 1-2 доби після введення НФГ, НМГ або фондапаринуксу. В останньому випадку лікування в гострій фазі передбачає збільшення дози перорального антикоагулянта протягом перших трьох тижнів (для ривароксабану) або впродовж перших 7 днів (для апіксабану).

Іноді може виникати потреба в подовженні періоду антикоагуляційної терапії понад перші 3 місяці або навіть на невизначений час з метою вторинної профілактики, що можливе після оцінки співвідношення ризику рецидивів та ризику розвитку кровотеч у кожного окремого пацієнта.

**Коментар робочої групи:**

*Станом на 01.11.2016 Едоксабан не зареєстрований в Україні як лікарський засіб.*

**5.2.1 Парентеральна антикоагуляційна терапія**

У хворих з високою або середньою ймовірністю розвитку ТЕЛА (див. п.3) парентеральну антикоагуляційну терапію слід починати до отримання результатів діагностичних тестів. Швидка антикоагуляція може бути досягнута за допомогою парентерального введення антикоагулянтів, зокрема, внутрішньовенної інфузії НФГ, підшкірного введення НМГ або фондапаринуксу. НМГ та фондапаринукс при проведенні початкової антикоагуляції при ТЕЛА мають переваги перед НФГ, оскільки застосування цих препаратів пов'язується з меншим ризиком розвитку масивних кровотеч та гепарин-індукованої тромбоцитопенії (ГІТ).<sup>273-276</sup> Натомість у пацієнтів з можливим проведенням первинної реперфузії та у хворих з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну <30 мл/хв) або серйозним ожирінням рекомендується застосовувати НФГ. Ці рекомендації складено виходячи з короткого періоду напіввиведення НФГ, простоти здійснення моніторингу антикоагулянтної дії препарату та можливості швидкої нейтралізації за допомогою протаміну сульфату. Дозу НФГ підбирають з урахуванням активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ; *Таблиця II веб-додатку*).<sup>277</sup>

В *Таблиці 10* представлено НМГ, затверджені для лікування гострої ТЕЛА. Застосування НМГ як правило не вимагає постійного моніторингу анти-Ха активності (рівень анти-Ха), однак це може бути доцільним при вагітності.<sup>279</sup> Максимальні значення можуть бути отримані при вимірюванні анти-Ха активності через 4 години після останньої ін'єкції, а мінімальні значення – безпосередньо перед введенням наступної дози НМГ; при цьому цільове значення анти-Ха активності становить 0,6-1,0 МО/мл при застосуванні препарату двічі на добу, та 1,0-2,0 МО/мл при введенні один раз на добу.<sup>280</sup>

Фондапаринукс є селективним інгібітором фактора Ха, що вводиться підшкірно один раз на добу в підібраній згідно з масою тіла дозі без необхідності в здійсненні моніторингу (*Таблиця 10*). У пацієнтів з гострою ТЕЛА, які не мають показань для проведення тромболітичної терапії, частота рецидивів ВТЕ та масивних кровотеч при застосуванні фондапаринуксу була такою самою, як і при внутрішньовенному введенні НФГ.<sup>281</sup> Під час лікування фондапаринуксом не було зареєстровано підтверджених випадків ГІТ.<sup>282</sup> Підшкірне введення фондапаринуксу протипоказане пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), що зумовлене здатністю препарату до накопичення та підвищення ризику кровотеч. Накопичення також відмічається у пацієнтів з нирковою недостатністю помірного ступеню тяжкості (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв), тому у таких хворих дозу фондапаринуксу слід знизити на 50%.<sup>283</sup>

**Таблиця 10. Низькомолекулярні гепарини та пентасахариди (фондапаринукс), затверджені для лікування тромбоемболії легеневої артерії**

|                         | Доза   | Інтервал   |
|-------------------------|--|--|
| Еноксапарин             | 1,0 мг/кг або<br>1,5 мг/кг <sup>a</sup>              | Кожні 12 годин<br>Один раз на добу <sup>a</sup>              |
| Тинзапарин              | 175 МО/кг  | Один раз на добу   |
| Дальтепарин             | 100 МО/кг <sup>b</sup> або<br>200 МО/кг <sup>b</sup> | Кожні 12 годин <sup>b</sup><br>Один раз на добу <sup>b</sup> |
| Надропарин <sup>c</sup> | 86 МО/кг або<br>171 МО/кг                            | Кожні 12 годин<br>Один раз на добу                           |
| Фондапаринукс           | 5 мг (маса тіла <50 кг);                             | Один раз на добу   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | 7,5 мг (маса тіла 50-100 кг);<br>10 мг (маса тіла >100 кг) |  |
|--|--|--|

Всі дози вводяться підшкірно.

<sup>a</sup>Введення еноксапарину один раз на добу в дозі 1,5 мг/кг затверджене для застосування в ході стаціонарного лікування ТЕЛА в Сполучених Штатах та деяких, проте не всіх, країнах Європи.

<sup>b</sup>У онкохворих дальтепарин застосовують в дозі 200 МО/кг маси тіла (максимум 18 000 МО) один раз на добу протягом місяця, після чого лікування продовжують введенням 150 МО/кг препарату один раз на добу протягом 5 місяців.<sup>278</sup> Після закінчення цього періоду слід продовжувати антикоагуляційну терапію антагоністами вітаміну К або НМГ протягом невизначеного часу або до вилікування раку.

<sup>c</sup>Надропарин затверджений для застосування при лікуванні ТЕЛА в деяких, проте не всіх, країнах Європи.

### 5.2.2 Антагоністи вітаміну К

Пероральні антикоагулянти слід починати застосовувати якомога раніше, бажано в той самий день, що й парентеральні антикоагулянти. АВК вважались «золотим стандартом» пероральної антикоагуляційної терапії протягом понад 50 років, а варфарин, аценокумарол, фенпрокумон, феніндіон та флунідіон залишаються найпоширенішими антикоагулянтами, що призначаються при ТЕЛА.<sup>284</sup> Антикоагуляційну терапію із застосуванням НФГ, НМГ або фондапаринуксу слід продовжувати протягом принаймні 5 днів або до моменту, коли показник міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) не становитиме 2,0-3,0 протягом двох днів поспіль.<sup>285</sup>

Призначення варфарину можна починати з дози 10 мг у молодих пацієнтів (віком < 60 років), які не мають інших захворювань, та з дози 5 мг у хворих старшого віку або у госпіталізованих пацієнтів. Протягом наступних 5-7 днів проводиться коригування добової дози відповідно з показником МНВ, до досягнення цільового значення 2,0-3,0. З допомогою швидких фармакогенетичних тестів можна посилити точність дозування варфарину.<sup>286,287</sup> Зокрема, варіанти двох генів можуть відповідати за третину коливань дози варфарину. Один ген визначає активність цитохрому СYP2C9, печінкового ізоферменту, що перетворює S-енантіомер варфарину на неактивну форму, тоді як інший визначає активність вітаміну К – епоксид-редуктазно ферментного комплексу, відповідального за продукцію активної форми вітаміну К.<sup>288</sup> Фармакогенетичні алгоритми включають відомості про генотип та клінічну інформацію та видають рекомендації щодо застосовних доз варфарину згідно з узагальненими даними. Результати одного дослідження, опублікованого в 2012 р. свідчать, що в порівнянні зі стандартними методами терапії, фармакогенетичні рекомендації стосовно дозування варфарину дозволяють отримати через один місяць 10% абсолютне зниження показників МНВ, що виходять за межі допустимого діапазону, переважно завдяки меншій кількості значень МНВ < 1,5; це покращення відповідає зниженню частоти ТГВ на 66%.<sup>289</sup> В 2013 р. були опубліковані результати трьох масштабних рандомізованих досліджень.<sup>290-292</sup> В усіх зазначених дослідженнях як основна кінцева точка використовувався відсоток часу в терапевтичному діапазоні (ЧТД) (сурогатний показник якості антикоагуляції) щодо МНВ впродовж перших 4-12 тижнів терапії. У 455 пацієнтів дози варфарину, розраховані з урахуванням генотипів за допомогою тестів на місці лікування, викликали важливе, проте незначне збільшення показника ЧТД за перші 12 тижнів, в порівнянні з режимом, що передбачав застосування протягом 3 днів фіксованих ударних доз (67,4% і 60,3%;  $P < 0,001$ ). Середній показник часу до досягнення терапевтичного МНВ знизився з 29 до 21 доби.<sup>292</sup> В іншому дослідженні, що включало 1015 пацієнтів, проводилось порівняння ефективності ударних доз варфарину, розрахованих з урахуванням генотипів і клінічних показників, та ударних доз, що визначались тільки виходячи з клінічних даних; в жодній з груп не відмічено суттєвого поліпшення значення ЧТД в період між 4 та 28 днями терапії.<sup>291</sup> Відсутність покращення показників також спостерігалась в дослідженні за участі 548 пацієнтів, в якому порівнювалось застосування ударних доз аценокумаролу або фенпрокумону, розрахованих з урахуванням генотипів, визначених на місцях лікування, в

комбінації з клінічними параметрами (вік, стать, зріст, маса тіла, терапія аміодароном), та ударних доз, визначених виключно на базі клінічної інформації.<sup>290</sup>

Таким чином, результати останніх досліджень вказують на те, що застосування фармакогенетичних тестів на додаток до клінічних параметрів ймовірно не викликає покращення якості антикоагуляції. Також результати досліджень дозволяють висунути припущення, що визначення доз на базі клінічних даних пацієнтів, можливо, має переваги перед застосуванням фіксованих ударних режимів дозувань, та вказують на необхідність приділення особливої уваги поліпшенню інфраструктури антикоагуляційної терапії шляхом оптимізації процедур, пов'язаних з вимірюванням МНВ, із забезпеченням зворотного зв'язку з пацієнтом та індивідуального підбору доз.

**Таблиця 11. Огляд клінічних досліджень фази III, в яких для лікування в гострій фазі застосовувались нові пероральні антикоагулянти, що не залежать від вітаміну К (НПАК), та стандартна тривалість антикоагуляційної терапії після ВТЕ**

| Препарат              | Дослідження                 | Дизайн                                 | Терапії та дози  | Тривалість           | Кількість пацієнтів                             | Дані щодо ефективності (результати)   | Дані щодо безпеки (результати)   |
|-----------------------|-----------------------------|--|--|----------------------|---|---|--|
| Дабігатрану етикселат | RE-COVER <sup>293</sup>     | Подвійне сліпе з подвійним маскуванням | Еноксапарин/дабігатрану етикселат (150 мг 2р/д) <sup>a</sup> або еноксапарин/варфарин                                    | 6 місяців            | 2539 пацієнтів з гострою ВТЕ                    | Рецидив ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,4% на тлі дабігатрану етикселату і 2,1% на тлі варфарину | Масивні кровотечі: 1,6% на тлі дабігатрану етикселату і 1,9% на тлі варфарину                        |
|                       | RE-COVER II <sup>294</sup>  | Подвійне сліпе з подвійним маскуванням | Еноксапарин/дабігатрану етикселат (150 мг 2р/д) <sup>a</sup> або еноксапарин/варфарин                                    | 6 місяців            | 2589 пацієнтів з гострою ВТЕ                    | Рецидив ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,3% на тлі дабігатрану етикселату і 2,2% на тлі варфарину | Масивні кровотечі: у 15 пацієнтів на тлі дабігатрану етикселату і 22 пацієнтів на тлі варфарину      |
| Ривароксабан          | EINSTEIN-DVT <sup>295</sup> | Відкрите                               | Ривароксабан (15 мг 2 р/д 3 тижні, потім 20 мг 1 р/д) або еноксапарин/варфарин   | 3, 6 або 12 місяців  | 3449 пацієнтів з гострим ГТВ                    | Рецидив ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,1% на тлі ривароксабану і 3,0 на тлі варфарину           | Масивна або клінічно значуща невелика кровотеча: 8,1% на тлі ривароксабану і 8,1% на тлі варфарину   |
|                       | EINSTEIN-PE <sup>296</sup>  | Відкрите                               | Ривароксабан (15 мг 2 р/д 3 тижні, потім 20 мг 1 р/д) або еноксапарин/варфарин   | 3, 6 або 12 місяців  | 4832 пацієнти з гострою ТЕЛА                    | Рецидив ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,1% на тлі ривароксабану і 1,8 на тлі варфарину           | Масивна або клінічно значуща невелика кровотеча: 10,3% на тлі ривароксабану і 11,4% на тлі варфарину |
| Апіксабан             | AMPLIFY <sup>294</sup>      | Подвійне сліпе з подвійним маскуванням | Апіксабан (10 мг 2р/д протягом 7 днів, потім 5 мг 2 р/д) і еноксапарин/варфарин  | 6 місяців            | 5395 пацієнтів з гострою формою ГТВ або ТЕЛА    | Рецидиви ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 2,3% на тлі апіксабану і 2,7% на тлі варфарину            | Масивні кровотечі: 0,6% на тлі апіксабану і 1,8% на тлі варфарину                                    |
| Едоксабан             | Hokusai-VTE <sup>298</sup>  | Подвійне сліпе з подвійним маскуванням | НМГ/едоксабан (60 мг 1р/д.; 30 мг 1р/д при кліренсі креатиніну 30-50 мл/хв або масі тіла <60 кг) та НФГ або НМГ/варфарин | Змінна, 3-12 місяців | 8240 пацієнтів з гострою формою ГТВ та/або ТЕЛА | Рецидиви ВТЕ або фатальна ТЕЛА: 3,2% на тлі едоксабану і 3,5% на тлі варфарину            | Масивна або клінічно значуща невелика кровотеча: 8,5% на тлі едоксабану і 10,3% на тлі варфарину     |

2р/д = два рази на добу; ГТВ = тромбоз глибоких вен; 1р/д = один раз на добу.

<sup>a</sup>Затверджені дози дабігатрану етикселату складають 150 мг 2р/д і 110 мг 2р/д.

### 5.2.3 Нові пероральні антикоагулянти

Відомості щодо дизайну та основних результатів клінічних досліджень фази III, присвячених питанням терапії в гострій фазі та стандартної тривалості антикоагуляції після ТЕЛА або ВТЕ з використанням нових пероральних антикоагулянтів, що не залежать від вітаміну К (НПАК), узагальнено в *Таблиці 11*. В дослідженні RE-COVER проводилось порівняння прямого інгібітору тромбіну дабігатрану етикселату з варфарином при лікуванні ВТЕ.<sup>293</sup> Основним критерієм ефективності була частота розвитку рецидивуючої, симптомної, об'єктивно підтвердженої ВТЕ протягом 6 місяців. Всього до участі в дослідженні були залучені 2539 пацієнтів, з яких у 21% спостерігалась тільки ТЕЛА, а 9,6% мали ТЕЛА та ТГВ. В обох групах парентеральна антикоагуляційна терапія проводилась в середньому протягом 10 днів. Щодо критерію ефективності, дабігатрану етикселат не поступався варфарину (HR 1,10; 95% ДІ 0,65-1,84). Не спостерігалось суттєвих відмінностей стосовно частоти виникнення епізодів масивних кровотеч (*Таблиця 11*), однак на тлі застосування дабігатрану етикселату відмічено меншу кількість будь-яких кровотеч (HR 0,71; 95% ДІ 0,59-0,85). В однойменному дослідженні RE-COVER II,<sup>294</sup> до участі в якому були залучені 2589 пацієнтів, було підтвержено ці результати (основний критерій ефективності: HR 1,08; 95% ДІ 0,64-1,80; масивні кровотечі: HR 0,69; 95% ДІ 0,36-1,32) (*Таблиця 11*). Показник HR щодо ефективності в загальній популяції дослідження RE-COVER становив 1,09 (95% ДІ 0,76-1,57), а HR щодо масивних кровотеч склав 0,73 (95% ДІ 0,48-1,11).<sup>294</sup>

В дослідженні із застосуванням ривароксабану як терапії першої лінії для первинного лікування тромбоемболії легеневої артерії та тромбозу глибоких вен EINSTEIN-DVT та EINSTEIN-PE<sup>295,296</sup> з дизайном не меншої ефективності вивчалось застосування однокомпонентної пероральної терапії ривароксабаном, що є прямим інгібітором фактору Ха (в дозі 15 мг двічі на добу протягом 3 тижнів з наступним лікуванням в дозі 20 мг один раз на добу) та терапії еноксапарином/варфарином у пацієнтів з ВТЕ. Зокрема в дослідженні EINSTEIN-PE взяли участь 4832 пацієнта з гострою симптомною ТЕЛА, що супроводжувалась або не супроводжувалась ТГВ. За основним критерієм ефективності (рецидивуюча симптомна ВТЕ) ривароксабан був також ефективний, як стандартна терапія (HR 1,12; 95% ДІ 0,75-1,68). Основний показник безпеки [масивна або клінічно значуща невелика кровотеча] зустрічався з однаковою частотою в обох групах лікування (HR для ривароксабану 0,90; 95% ДІ 0,76-1,07) (*Таблиця 11*), однак масивні кровотечі траплялись рідше в групі, що отримувала ривароксабан, ніж в групі стандартної терапії (1,1% в порівнянні з 2,2%, HR 0,49; 95% ДІ 0,31-0,79).

В дослідженні із застосуванням апіксабану для первинного лікування тромбоемболії легеневої артерії та тромбозу глибоких вен (AMPLIFY) порівнювалось використання однокомпонентної терапії апіксабаном, що є прямим інгібітором фактору Ха (10 мг двічі на добу протягом 7 днів, потім 5 мг один раз на добу), та стандартної терапії (еноксапарин/варфарин) у 5395 пацієнтів з гострою ВТЕ, 1836 з яких мали ТЕЛА (*Таблиця 11*).<sup>297</sup> Головним критерієм ефективності була рецидивуюча симптомна ВТЕ або смерть, пов'язана з ВТЕ. Основними показниками безпеки виступали масивні кровотечі та масивні кровотечі в комбінації з клінічно значущими невеликими кровотечами. За основним критерієм ефективності апіксабан не поступався стандартній терапії (відносний ризик [RR] 0,84; 95% ДІ 0,60-1,18). На тлі застосування апіксабану масивні кровотечі зустрічались не так часто, як при використанні традиційної терапії (RR 0,31; 95% ДІ 0,17-0,55;  $P < 0,001$  щодо переваг) (*Таблиця 11*). Комбінований показник масивних та клінічно значущих невеликих кровотеч відмічено у 4,3% пацієнтів в групі, що отримувала апіксабан, та у 9,7% хворих з групи, де застосовувалась традиційна терапія (RR 0,44; 95% ДІ 0,36-0,55;  $P < 0,001$ ).

В дослідженні Hokusai-VTE проводилось порівняння застосування едоксабану, що є прямим інгібітором фактора Ха, з використанням традиційної терапії у 8240 пацієнтів з гострою ВТЕ (3319 з яких мали ТЕЛА), які пройшли первинне лікування гепарином протягом принаймні 5 днів (*Таблиця 11*).<sup>298</sup> Пацієнти отримували едоксабан в дозі 60 мг

один раз на добу (в зниженій дозі 30 мг один раз на добу при кліренсі креатиніну 30-50 мл/хв або масі тіла < 60 кг) чи варфарин. Терапія препаратом дослідження тривала 3-12 місяців; всі пацієнти перебували під наглядом протягом 12 місяців. За основним критерієм ефективності (рецидивуюча симптомна ВТЕ або фатальна ТЕЛА) едоксабан не поступався варфарину (HR 0,89; 95% ДІ 0,70-1,13). Основні показники безпечності, масивна або клінічно значуща невелика кровотеча, зустрічались з меншою частотою в групі, що лікувалась едоксабаном (HR 0,81; 95% ДІ 0,71-0,94;  $P = 0,004$  щодо переваг) (Таблиця 11). У 938 пацієнтів з гострою ТЕЛА та підвищеною концентрацією NT-proBNP (> 500 пг/мл) частота рецидивів ВТЕ становила 3,3% в групі, що отримувала едоксабан, і 6,2% в групі, що лікувалась варфарином (HR 0,52; 95% ДІ 0,28-0,98).

**Коментар робочої групи:**

*Лабораторні методи контролю ефективності новітніх антикоагулянтів:*

*I. Дабігатрану етикселат. Для визначення достатньої дози препарату використовують наступні тести:*

- 1. Тромбіновий час (з розведенням).*
  - 2. Екариновий час (хромогенний метод).*
- II. Ривароксидан – анти X-A (кількісний).*

Таким чином, результати досліджень із застосування НПАК для лікування ВТЕ свідчать, що ці препарати не поступаються (за ефективністю) стандартним режимам з використанням гепарину/АВК і, можливо, є більш безпечними (зокрема що стосується ризику розвитку масивних кровотеч).<sup>299</sup> В усіх дослідженнях на тлі терапії АВК були отримані високі значення часу знаходження у терапевтичному вікні, з іншого боку, популярність досліджень складалась з осіб досить молодого віку і лише у деяких з них був рак. НПАК зараз можуть розглядатись як альтернатива стандартним режимам лікування. На момент публікації цих настанов ривароксидан, дабігатрану етикселат та апіксабан були затверджені для використання при лікуванні ВТЕ в Європейському Союзі; едоксабан наразі проходить процедуру державної експертизи. Досвід застосування НПАК все ще обмежений, проте продовжує накопичуватись. Практичні рекомендації щодо використання НПАК у різних клінічних умовах та стосовно лікування ускладнень у вигляді кровотеч були нещодавно опубліковані Європейською асоціацією серцевого ритму.<sup>300</sup>

**Коментар робочої групи:**

*Зважаючи на те, що недостатня терапевтична доза антикоагулянтів є найбільш поширеною причиною рецидивів венозної тромбоемболії (ВТЕ; ПЕ та/або тромбозу глибоких вен) існує необхідність визначення її причин.*

*Серед причин субтерапевтичної активності антикоагулянтів повинні бути розглянуті:*

- Порушення всмоктування (наприклад, синдроми мальабсорбції, ривароксидан слід приймати з їжею)*
- Припинення прийому препаратів в періоперативний період*
- Поганий комплайєнс*
- Зміна фармакокінетики варфарину (наприклад, при зміні режиму застосування продуктів, що вміщують вітамін К), нових оральних антикоагулянтів (взаємодія препаратів), або низькомолекулярного гепарину (наприклад, збільшення ваги)*
- Збільшення дози гепарину (наприклад, збільшення гепарин-зв'язуючих білків)*
- Неправильне дозування ліків*
- Поточні протромботичні стимули – у пацієнтів, які мають рецидиви ТЕЛА незважаючи на терапевтичний рівень антикоагулянтів, необхідно шукати додаткові причини активації тромбоутворення. Вони включають в себе злаякісні пухлини, синдром*

*Травень-Thurner, успадковані тромботичні порушення (наприклад, дефіцит білку S, білку C, або анти тромбіну III), антифосфоліпідний синдром.*

*У цій популяції, терапевтичні можливості обмежені. Ми пропонуємо підхід, аналогічний тому, що виробляється у пацієнтів з рецидивуючим тромбозом, які мають злякисні пухлини.*

### 5.3 Тромболітична терапія

Тромболітична терапія при гострій ТЕЛА забезпечує більш швидке відновлення кровопостачання легень, ніж антикоагулянтна терапія з використанням лише нефракційованого гепарину (НФГ).<sup>301,302</sup> Оперативне усунення легеневої обструкції приводить до швидкого зменшення тиску та судинного опору в легеневій артерії, що супроводжується поліпшенням функції ПШ.<sup>302</sup> Покращення показників гемодинаміки внаслідок тромболізу обмежується першими кількома днями, і через тиждень після лікування не спостерігається у пацієнтів, які вижили.<sup>301,303,304</sup>

Затверджені схеми лікування ТЕЛА тромболітичними засобами представлені на *Таблиці III веб-додатку*; протипоказання для тромболізу відображені в *Таблиці IV веб-додатку*. Схеми прискореного лікування протягом 2-х годин є більш ефективними, ніж пролонговані інфузії тромболітичних засобів першого покоління протягом 12-24 годин.<sup>305-308</sup> Результати перевірки ефективності ретеплази і десмотеплази порівняно з рекомбінантним активатором тканинного плазміногену (rtPA) для лікування ТЕЛА є аналогічними з огляду на покращення показників гемодинаміки;<sup>309,310</sup> ефективність застосування тенектеплази порівняно з плацебо також було перевірено у пацієнтів з ТЕЛА середнього ступеню ризику.<sup>253,303,311</sup> На цей час жоден з цих засобів не затверджений для лікування ТЕЛА.

Інфузії нефракційованого гепарину слід припинити під час застосування стрептокінази чи урокінази, але можна продовжувати при введенні rtPA. У пацієнтів, які отримують НМГ або фондапарінукс в момент початку проведення тромболізу, введення НФГ може бути здійснено тільки через 12 годин після останньої ін'єкції НМГ (у разі застосування двічі на добу), або через 24 години після останньої ін'єкції НМГ чи фондапарінуксу (у разі застосування один раз на добу). Враховуючи ризики кровотечі, пов'язані з тромболізом, а також можливу необхідність в негайному припиненні терапії гепарином чи відміні його антикоагулянтного ефекту, вважається обґрунтованим продовжувати антикоагуляцію з використанням НФГ протягом кількох годин після закінчення тромболітичної терапії до переходу на НМГ або фондапарінукс.

Загалом, позитивний ефект від проведення тромболізу спостерігався у понад 90% пацієнтів, про що свідчить покращення клінічних та ехокардіографічних показників протягом 36 годин.<sup>313</sup> Найоптимальніший ефект досягається при проведенні тромболізу протягом 48 годин після виникнення симптому, проте тромболіс також є ефективним у пацієнтів з наявністю відповідних симптомів ТЕЛА впродовж 6-14 днів.<sup>314</sup>

Результати рандомізованих досліджень, що проводилися до 2004 року, свідчать, що тромболіс може асоціюватись зі зменшенням рівня смертності або рецидивів ТЕЛА у пацієнтів високого ступеню ризику з гемодинамічною нестабільністю.<sup>168</sup> Згідно з нещодавно представленим епідеміологічним звітом, рівень смертності від ТЕЛА в клінічних умовах був нижчим у пацієнтів, яким було проведено тромболітичну терапію, ніж у тих, які не проходили такої терапії (RR 0,20; 95% ДІ 0,19-0,22;  $P < 0,0001$ ).<sup>315</sup> Більшість протипоказань для проведення тромболізу (*Таблиця IV веб-додатку*) слід вважати умовними у пацієнтів з ТЕЛА високого ступеню ризику, що загрожує їх життю.

Клінічна користь від застосування тромболізу при відсутності порушень гемодинаміки в момент госпіталізації протягом багатьох років залишалась суперечливим питанням. Під час рандомізованого дослідження ефективності застосування гепарину порівняно з альтеплазою у 256 пацієнтів з гострою ТЕЛА і нормальним тиском, а також проявами дисфункції ПШ чи легеневої гіпертензії, що було підтверджено під час проведення обстеження в клінічних умовах, Ехо-КГ або катетеризації правих камер серця,

тромболітична терапія (переважно вторинний тромболізис) забезпечила зменшення частоти проведення інтенсивної терапії (з 24,6% до 10,2%;  $P = 0,004$ ), що не вплинуло на рівень смертності.<sup>252</sup> Нещодавно були опубліковані результати дослідження ефективності застосування тромболізу при тромбоемболії легеневої артерії (РЕІТНО).<sup>253</sup> Це мультицентрове рандомізоване подвійне сліпе дослідження проводилось з метою порівняння ефективності тромболізу за допомогою однократного внутрішньовенного болюсного вливання тенектеплази і гепарину (дозування яких було визначено з урахуванням маси пацієнтів) порівняно з плацебо і гепарином. В дослідженні брали участь пацієнти з гострою ТЕЛА, у яких було виявлено дисфункцію ПШ, що підтверджувалась результатами Ехо-КГ чи КТ-ангіографії, а також пошкодження міокарда, що підтверджувалось позитивними результатами тесту на тропонін I або T. Загалом до участі в дослідженні було залучено 1006 пацієнтів. Основний показник ефективності, що включав частоту смертельних випадків з будь-яких причин або випадків гемодинамічної декомпенсації/колапсу протягом семи днів після рандомізації, знизився на тлі застосування тенектеплази (2,6% порівняно з 5,6% в плацебо-групі;  $P = 0,015$ ; СР 0,44; 95%, ДІ 0,23-0,88). Ефективність тромболізу головним чином забезпечувалась суттєвим зменшенням частоти гемодинамічного колапсу (1,6% порівняно з 5,0%;  $P = 0,002$ ); рівень смертності протягом семи днів був низьким: 1,2% в групі, в якій застосовувалася тенектеплаза, та 1,8% в плацебо-групі ( $P = 0,43$ ). В іншому рандомізованому дослідженні, що порівнювало ефективність застосування у пацієнтів з ТЕЛА середнього ступеню ризику тільки НМГ та НМГ плюс внутрішньовенне болюсне вливання тенектеплази, в групі хворих, які отримували тенектеплазу, відмічено менше несприятливих результатів захворювання, кращі функціональні показники та поліпшення якості життя протягом трьох місяців.<sup>311</sup>

Тромболітична терапія супроводжується високим ризиком розвитку масивних кровотеч, включаючи внутрішньочерепні кровотечі. За результатами аналізу узагальнених даних досліджень з використанням різних тромболітичних засобів і схем лікування, частота виникнення внутрішньочерепних кровотеч становила 1,9% – 2,2%.<sup>316,317</sup> Ризик розвитку геморагічних ускладнень підвищується зі збільшенням віку та за наявності супутніх захворювань.<sup>318</sup> За даними дослідження РЕІТНО, частота геморагічних інсультів після тромболітичної терапії з використанням тенектеплази становить 2% (порівняно з 0,2% у групі плацебо) у пацієнтів з ТЕЛА середнього і високого ступенів ризику. Кількість випадків невеликих не внутрішньочерепних кровотеч також збільшилась в групі, де застосовувався препарат тенектеплаза, порівняно з групою плацебо (6,3% та 1,5%;  $P < 0,001$ ).<sup>253</sup> Ці результати підкреслюють необхідність в покращенні рівня безпеки тромболітичної терапії у пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення внутрішньочерепної або іншої кровотечі, що загрожує життю. Стратегія використання зменшених доз rtPA продемонструвала свою безпечність для лікування ТЕЛА середнього ступеня ризику під час дослідження за участі 121 пацієнта<sup>319</sup>. Ці результати були підтверджені під час іншого дослідження за участі 118 пацієнтів з нестабільною гемодинамікою або «масивною обструкцією легень».<sup>320</sup> Альтернативний підхід може включати проведення місцевого тромболізу за допомогою катетера під ультразвуковим контролем з використанням невеликих доз тромболітичних засобів (дивіться пункт 5.5). У пацієнтів з флотуючими тромбами в правих відділах серця терапевтична ефективність тромболізу залишається суперечливим питанням. Під час декількох досліджень були одержані позитивні результати<sup>199,200</sup>, проте згідно з іншими звітами рівень короткочасної смертності, незважаючи на проведення тромболізу, перевищує 20%.<sup>184,321,322</sup>

#### **Коментарі робочої групи:**

*У рекомендаціях істотно розширені можливості застосування ТЛТ при ТЕЛА за рахунок пацієнтів з проміжно-високим ризиком. У той же час пацієнти з ТЕЛА найчастіше мають високий ризик кровотеч за рахунок віку, супутньої терапії і супутніх захворювань, які іноді виступають також і як причинні фактори ВТЕ (злаякісні*



новоутворення, ГПМК і т.д.). У дослідженні РЕІТНО було продемонстровано, що підвищення ефективності терапії ТЕЛА на тлі ТЛТ супроводжується значним збільшенням імовірності великих кровотеч і особливо внутрішньочерепних геморагій. У той же час за даними мета-аналізу було показано, що підвищення ймовірності кровотеч при ТЛТ у хворих з ТЕЛА відбувається в основному за рахунок пацієнтів старіше 65 років.

У той же час існують дані про можливість застосування половинної («безпечної») дози тромболітики у хворих високого ризику кровотеч. Передумовами до такого підходу можуть бути особливості кровопостачання легенів (єдиний орган, через який проходить весь об'єм циркулюючої крові і відповідно вся доза фібринолітика, введена системно), а також висока активність власної фібринолітичної системи в легеневій тканині. У проспективному рандомізованому багатоцентровому дослідженні Wang C. і співавт. в ході обстеження 118 пацієнтів з масивною і субмасивною ТЕЛА не було виявлено суттєвих відмінностей між двома режимами альтеплази 50 мг і 100 мг (інфузія протягом 2-х годин) за основними показниками ефективності – функція ПШ і динаміка систолічного тиску в легеневій артерії за даними Ехо-КГ; ступінь обструкції легеневих артерій за даними спіральної КТ; кількість дефектів наповнення за даними вентиляційно-перфузійної сцинтиграфії. (Wang C, Zhai Z, Yang Y, et al. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest*. 2010 Feb; 137 (2): 254-62)

Обидва режими ТЛТ також істотно не відрізнялися за впливом на летальність і ймовірність розвитку повторних венозних тромбоемболій (ВТЕ). У той же час використання низькодозового режиму мало тенденцію до більш рідкісного розвитку великих кровотеч (3% в порівнянні з 10% відповідно,  $p = 0,288$ ), особливо у пацієнтів з масою тіла менше 65 кг (14,8% в порівнянні з 41,2% відповідно,  $p = 0,049$ ). У багатоцентровому рандомізованому дослідженні MORETT у 121 хворого з субмастивною ТЕЛА тестувалося введення «безпечної» дози альтеплази (50 мг у пацієнтів з масою тіла  $\geq 50$  кг або 0,5 мг/кг при масі тіла  $< 50$  кг) на фоні «безпечного» режиму антикоагулянтної терапії в порівнянні зі стандартними дозами антикоагулянтів. (Shetty S., et al. The fibrinolytic system and the regulation of lung epithelial cell proteolysis, signaling, and cellular viability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008 295 (6) 967-975)

Проведення ТЛТ призвело до достовірного зниження ймовірності розвитку первинної кінцевої точки (повторна ТЕЛА + легенева гіпертензія) через 28 місяців спостереження ( $p < 0,001$ ). У групі ТЛТ також достовірно рідше спостерігався розвиток смерті і повторних ВТЕ (1,6% в порівнянні з 10%,  $p = 0,0489$ ), а також істотно скорочувалися терміни перебування пацієнта в стаціонарі ( $p < 0,001$ ). У дослідженні MORETT великі кровотечі не були зареєстровані в жодній з груп.

Тому пропонується внести можливість застосування половинної дози тромболітики у пацієнтів ТЕЛА з високим ризиком кровотеч.

Доцільно застосування половинної дози тромболітика у хворих похилого віку, малої ваги та високого ризику кровотечі.

#### 5.4 Хірургічна емболектомія

Перша успішна емболектомія з легеневої артерії була здійснена в 1924 році, за кілька десятків років до розробки медикаментозних методів лікування ТЕЛА. Фахівці, які застосовують міждисциплінарний підхід до лікування захворювання і віддають перевагу оперативному та активному залученню кардіохірургів, нещодавно повторно впровадили концепцію хірургічної емболектомії у пацієнтів з ТЕЛА високого ризику, а також у окремих пацієнтів з ТЕЛА середнього і високого ступенів ризику, зокрема в разі протипоказань для проведення тромболізу або якщо тромболізис є неефективним. Хірургічна емболектомія також була успішно проведена у пацієнтів з тромбами в правих відділах серця, які «флотують» до міжпередсердної перетинки через відкрите овальне вікно.<sup>323,324</sup>

Технічно, легенева емболектомія є відносно простою операцією. Місце проведення хірургічного втручання не виявляє суттєвого впливу на результати операції, тому пацієнтів не обов'язково переміщувати до спеціалізованих кардіоторакальних центрів, якщо є можливість здійснення емболектомії з використанням системи штучного кровообігу на місці.<sup>325</sup> Мобільні системи екстракорпорального кровообігу для черезшкірної катетеризації стегнової вени можуть допомогти в критичних обставинах, забезпечуючи кровообіг та насиченість киснем до постановки заключного діагнозу.<sup>326,327</sup> Після швидкого переміщення до операційної та проведення анестезії й медіанної стернотомії, встановлюється нормотермічний кардіопульмональний шунт. Необхідно уникати надмірного стискання аорти та кардіоплегічної зупинки серця.<sup>328</sup> У разі білатерального розрізу легеневої артерії тромби можуть бути видалені з обох легених артерій в низхідному порядку до сегментарного рівня під безпосереднім візуальним контролем. Для відновлення функції ПШ може вимагатися продовження кардіопульмонального шунтування та поступове відключення механічної вентиляції після операції.

У разі застосування оперативного міждисциплінарного підходу, за наявності відповідних індивідуальних показань для проведення емболектомії до гемодинамічного колапсу, згідно з одержаними даними, рівень смертності під час періопераційного періоду не перевищував 6%.<sup>326,328-330</sup> Передопераційний тромболізис підвищує ризик кровотечі, проте не є абсолютним протипоказанням для хірургічної емболектомії.<sup>331</sup>

Протягом тривалого часу в ряді публікацій відзначалися позитивні результати проведення операцій, зокрема покращення таких показників, як рівень виживання, значення функціонального класу згідно з класифікацією Всесвітньої організації охорони здоров'я та якість життя.<sup>327,329,332,333</sup>

Пацієнти із приступами гострої ТЕЛА, що розвилася на тлі тривалої задишки та легеневої гіпертензії, можуть страждати від хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії. Таких пацієнтів слід направляти до спеціалізованих центрів для легеневої ендартеректомії (дивіться пункт 7).

### **5.5 Лікування за допомогою черезшкірного катетера**

Мета інтервенційної терапії – видалити тромби, що створюють перешкоди, з основних легених артерій з метою сприяння відновленню функції ПШ, усуненню симптомів і швидшому одужанню.<sup>169</sup> У пацієнтів з абсолютними протипоказаннями до проведення тромболізу внутрішньовенні методи лікування включають фрагментацію тромбів за допомогою катетера типу «pig tale» або катетеру Фогарті, реолітичну тромбектомію з використанням гідродинамічних пристроїв для катетеризації, аспіраційну тромбектомію за допомогою аспіраційних катетерів та (iv) ротаційну тромбектомію. З іншого боку, у пацієнтів без абсолютних протипоказів для тромболізу ефективними методами є катетерний тромболізис під УЗ контролем та фармакомеханічний тромболізис. Огляд доступних засобів і методів для лікування ТЕЛА за допомогою черезшкірного катетера представлено в *Таблиці V веб-додатку*.<sup>169,334</sup>

Було проведено огляд ефективності інтервенційної терапії на базі результатів 35 нерандомізованих досліджень за участі 594 пацієнтів.<sup>334</sup> Клінічний успіх, що визначався як стабілізація гемодинамічних параметрів, усунення гіпоксії та доживання до моменту виписки з стаціонару, становив 87%. Вплив самого механічного застосування катетера на досягнення клінічного успіху нез'ясований, оскільки у 67% пацієнтів одночасно проводився додатковий місцевий тромболізис. Систематичні помилки, пов'язані з переважним опублікуванням позитивних результатів досліджень, можливо, призвели до надання неповних відомостей про основні ускладнення (що, згідно із заявленими даними, виникали у 2% випадків після лікування), які, зокрема, можуть включати смерть внаслідок погіршення недостатності ПШ, емболію дистальних судин, перфорацію легеневої артерії з крововиливом у легені, системні геморагічні ускладнення, тампонаду перикарду, блокаду

серця чи брадикардію, гемоліз, контраст-індуковану нефропатію та ускладнення в місці проколу.<sup>169</sup>

У той час як антикоагуляційна терапія з використанням лише гепарину має незначну ефективність для відновлення анатомічних розмірів і функцій ПШ протягом перших 24-48 годин<sup>304</sup>, рівень швидкого відновлення ПШ після проведення катетерного тромболізу з введенням малих доз тромболітиків є аналогічним тому, який може бути забезпечений після проведення системного тромболізу з застосуванням стандартних доз.<sup>303,335</sup> Під час рандомізованого контрольованого клінічного дослідження за участі 59 пацієнтів з середнім рівнем ризику, якщо порівнювати з монотерапією гепарином, на тлі катетерного тромболізу з ультразвуковим посиленням (введення 10 мг t-PA для кожної легені протягом 15 годин) спостерігалось суттєве зниження співвідношення між субанулярними розмірами ПШ і ЛШ на момент початку дослідження і через 24 години, без збільшення частоти геморагічних ускладнень.<sup>336</sup>

### 5.6 Венозні фільтри

Венозні фільтри, зазвичай, встановлюють в інфраренальному відділі нижньої порожнистої вени (кава-фільтри). При виявленні тромбу в ниркових венах може бути доцільним встановлення фільтрів в супраренальному відділі. Імплантація венозних фільтрів показана у пацієнтів з гострою ТЕЛА, які мають абсолютні протипоказання до застосування антикоагуляційних препаратів, та у хворих з дійсно підтвердженим рецидивом ТЕЛА, що виникає незважаючи на проведення належної антикоагуляційної терапії. Дані неекспериментальних досліджень вказують, що установка венозного фільтра може знизити рівень смертності в гострій фазі захворювання, пов'язаної з ТЕЛА,<sup>337,338</sup> тобто принести користь за рахунок ймовірного підвищення ризику рецидивів ВТЕ.<sup>338</sup>

Ускладнення при установці постійних кава-фільтрів виникають часто, але рідко призводять до летального результату.<sup>339</sup> Загалом, ранні ускладнення (тромбоз в місці введення фільтра) виникають у близько 10% пацієнтів. Установка фільтра у верхню порожнисту вену пов'язана з ризиком тампонади серця.<sup>340</sup> Пізні ускладнення зустрічаються частіше і включають розвиток рецидивів ТГВ у майже 20% пацієнтів та посттромботичного синдрому максимум у 40% хворих. Оклюзія нижньої порожнистої вени виникає у 22% пацієнтів впродовж 5 років і у 33% хворих впродовж 9 років, незалежно від застосування антикоагулянтів та тривалості антикоагуляційної терапії.<sup>341,342</sup>

Результати восьмирічного періоду подальшого спостереження за 400 пацієнтами з ТГВ (що супроводжувався ТЕЛА або ні), які брали участь в рандомізованому дослідженні і пройшли первинну антикоагуляційну терапію тривалістю щонайменше 3 місяці, показали, що у пацієнтів з постійним кава-фільтром ризик розвитку рецидивів ТЕЛА знизився, за рахунок підвищення ризику рецидивів ТГВ та без будь-якого загального впливу на показники виживаності.<sup>341</sup>

Непостійні кава-фільтри поділяються на тимчасові та змінні. Тимчасові фільтри слід видаляти через декілька днів, натомість змінні фільтри можна залишати у вені на довший час. Непостійні фільтри рекомендується видаляти як тільки застосування антикоагулянтів стане безпечним. Незважаючи на це, їх часто залишають установленими протягом довшого часу, при цьому частота розвитку пізніх ускладнень становить 10%; до таких ускладнень належать міграція, ангуляція або деформація фільтра, перфорація стінки вени ніжками фільтра, перелам фільтра та емболізація фрагментів і тромбоз пристрою.<sup>343,344</sup>

Дані на підтвердження ефективності рутинного застосування венозних фільтрів у пацієнтів з флотуючими тромбами в проксимальних венах відсутні. В одному дослідженні частота рецидивів у пацієнтів з ТЕЛА, які отримували тільки адекватну антикоагуляційну терапію (без імплантації венозного фільтра) була низькою (3,2%).<sup>345</sup> Також немає свідчень щодо доцільності застосування кава-фільтрів у пацієнтів, яким призначене планове проведення системного тромболізу, хірургічної емboleктомії або тромбendarтеректомії з легеневої артерії.

### 5.7 Дострокова виписка та амбулаторне лікування

Під час прийняття рішення про дострокову виписку та проведення амбулаторного лікування пацієнтів з гострою ТЕЛА основне завдання полягає у визначенні пацієнтів з низьким ступенем ризику розвитку ранніх ускладнень. Розроблено численні моделі прогнозування ризиків (див. п.4).<sup>346</sup> З яких шкала PESI (Таблиця 7) на сьогоднішній день визнана найбільш обґрунтованою.<sup>211-214</sup> В одному рандомізованому дослідженні низький показник PESI (Клас I або II) застосовувався серед критеріїв для вибору амбулаторного лікування при гострій ТЕЛА.<sup>217</sup> Спрощена версія індексу (sPESI) має високу чутливість щодо ідентифікації ТЕЛА низького ступеню ризику,<sup>76,221</sup> проте цінність для відбору кандидатів на проведення амбулаторного лікування ще не досліджувалась.

Критерії Nestia включають комплекс клінічних параметрів, що можуть легко бути отримані в приліжкових умовах. В неконтрольованому дослідженні із застосуванням цих критеріїв для відбору кандидатів на амбулаторне лікування, частота ВТЕ становила 2,0% (0,8-4,3%) у хворих з гострою ТЕЛА, які були виписані з лікарні впродовж 24 годин.<sup>347</sup> Критерії Nestia ще не пройшли процедуру зовнішньої валідації.

Значимість NT-proBNP як лабораторного біомаркери для відбору кандидатів на амбулаторне лікування оцінювалась в неконтрольованому дослідженні, в якому у 152 пацієнтів (верхня межа 95% ДІ: 2,4%) з клінічно визначеною ТЕЛА *дуже низького ступеню ризику* та рівнем BNP < 500 пг/мл, впродовж тримісячного періоду подальшого спостереження не відмічено жодного летального випадку чи рецидиву ВТЕ або масивних геморагічних ускладнень.<sup>237</sup> Значимість візуалізаційних діагностичних процедур (Ехо-КГ або КТ-сканування) для виключення дисфункції ПШ перед достроковою випискою пацієнтів з лікарні в клінічних дослідженнях не вивчалась.

В Таблиці 12 узагальнено дані щодо дизайнів останніх багатоцентрових клінічних досліджень, присвячених вивченню тримісячних клінічних результатів у пацієнтів з ТЕЛА, які були достроково виписані з лікарні або повністю лікувались в амбулаторних умовах. Загалом серед пацієнтів, які пройшли скринінг, частка хворих, які були визнані придатними для амбулаторного лікування, становила 13-51%.<sup>348</sup> Два з цих досліджень були рандомізованими, в одному з яких пацієнти проходили терапію в умовах стаціонару протягом лише 3 днів (з наступною випискою) або повністю перебували на стаціонарному лікуванні,<sup>349</sup> тоді як в іншому дослідженні хворі отримували антикоагуляційну терапію або виключно в амбулаторних умовах (виписка впродовж 24 годин), або частково в лікарні.<sup>217</sup> Перше з цих досліджень, в якому для визначення низького ступеню ризику застосовувалось проспективне правило прогнозування, було передчасно припинене через збільшення рівня короткострокової смертності в групі пацієнтів, достроково виписаних з лікарні; два пацієнти (2,8%) з цієї групи померли рано, один внаслідок шлунково-кишкової кровотечі, а інший – в результаті зупинки серця, зумовленої наявністю тромбу в правому відділі серця. Загальний рівень смертності складав 4,2% в групі достроково виписаних пацієнтів і 8,3% в групі стаціонарного лікування.<sup>349</sup> В іншому дослідженні, що було більш масштабним, відмічено по одному летальному випадку, не пов'язаному з ВТЕ, в кожній групі (0,6%); нефатальні рецидиви ВТЕ спостерігались у одного пацієнта з групи амбулаторного лікування (0,6%) і не зафіксовані в групі стаціонарної терапії.<sup>217</sup> При проведенні мета-аналізу 14 (переважно когортних) досліджень, показники сукупної частоти рецидивів ВТЕ, масивних кровотеч та загальної смертності суттєво не відрізнялись в амбулаторних пацієнтів, хворих, які були достроково виписані, та пацієнтів, які лікувались в умовах стаціонару.<sup>351</sup>

Таблиця 12. Дизайн останніх багатоцентрових досліджень, присвячених питанню амбулаторного лікування гострої ТЕЛА (модифіковано за даними (348))

| Автор                  | Дизайн                               | Критерії включення                              | Основні критерії виключення                                      | Залучено пацієнтів               | Лікування                               |
|------------------------|--------------------------------------|---|--|----------------------------------|---|
| Aujesky <sup>217</sup> | Відкрите рандомізоване дослідження з | Вік $\geq$ 18 років<br>Підтверджена гостра ТЕЛА | АТ < 100 мм рт.ст<br>Наявність болей, що потребують застосування | 344<br>(з 1557 осіб, які пройшли | В обох групах: еноксапарин п/ш двічі на |

|                       |   |  |   |  |   |
|-----------------------|---|--|---|--|---|
|                       | дизайном не меншої ефективності<br>19 центрів (ІТ)<br>Виписка впродовж 24 годин або стаціонарне лікування | Клас PESI I або II   | опіоїдів<br>Активна кровотеча або високий ризик її розвитку<br>Тяжке ожиріння<br>CrCl < 30 мл/хв<br>ГІТ в анамнезі<br>Перешкоди до проведення амбулаторного лікування   | скринінг)                                  | добу; на тлі АВК («рання» терапія)                              |
| Otero <sup>349</sup>  | Відкрите<br>Рандомізоване<br>9 центрів<br>Виписка впродовж 3-5 днів або стаціонарне лікування             | Вік ≥ 18 років<br>Підтверджена гостра ТЕЛА<br>Низький ризик згідно з правилом клінічного прогнозування Uresandi <sup>350</sup> | Гемодинамічна нестабільність<br>Тропонін T ≥ 0,1 нг/мл<br>Дисфункція ПШ (ТТЕ)<br>Високий ризик розвитку кровотеч<br>Тяжкі супутні захворювання<br>Насиченість O <sub>2</sub> <93%<br>ХОЗЛ, астма<br>Тяжке ожиріння    | 132<br>(з 1016 осіб, які пройшли скринінг) | В обох групах:<br>НМГ п/ш на тлі АВК (початок на 10 добу)       |
| Zondag <sup>347</sup> | Проспективне когортне<br>12 центрів (ІТ)<br>Всі лікувались амбулаторно, виписка впродовж 24 годин         | Вік ≥ 18 років<br>Підтверджена гостра ТЕЛА   | Гемодинамічна нестабільність<br>Активна кровотеча або високий ризик її розвитку<br>Потреба в кисні<br>CrCl < 30 мл/хв<br>Печінкова недостатність<br>ГІТ в анамнезі<br>Перешкоди до проведення амбулаторного лікування | 297<br>(з 581 особи, яка пройшла скринінг) | Надропарин п/ш один раз на добу; на тлі ВКА (починаючи з дня 1) |

ХОЗЛ = (тяжке) хронічне обструктивне захворювання легень; CrCl = кліренс креатиніну; ІТ = відділення інтенсивної терапії; в/в = внутрішньовенно; п/ш = підшкірно; ТТЕ = трансторакальна ехокардіографія.

## 5.8 Терапевтичні стратегії

Алгоритм рекомендованих терапевтичних стратегій при гострій ТЕЛА представлено на Рис. 5.

### 5.8.1 Тромбоемболія легеневої артерії, що супроводжується шоком або гіпотензією (тромбоемболія легеневої артерії високого ступеню ризику)

У пацієнтів з ТЕЛА, що супроводжується шоком або гіпотензією, відмічається високий ризик госпітальної смерті, особливо в перші години після госпіталізації. Крім забезпечення гемодинамічної та респіраторної підтримки, таким пацієнтам необхідно ввести внутрішньовенно НФГ, що є переважним засобом первинної антикоагуляції, оскільки застосування НМГ або фондапаринуксу у хворих з гіпотензією та шоком поки що не вивчалось.

Первинна реперфузійна терапія, зокрема системний тромболізіс, є варіантом лікування пацієнтів з ТЕЛА високого ступеню ризику. У пацієнтів, які мають протипоказання до тромболізісу, та у хворих, у яких не вдалося поліпшити гемодинамічний статус за допомогою тромболітичної терапії, рекомендується проведення хірургічної емболектомії, при наявності хірургічного досвіду та необхідних засобів. Як альтернативу хірургічному втручанню, можна розглядати лікування за допомогою черезшкірного катетеру, за умови наявності належного досвіду застосування цього методу та відповідних засобів на місці проведення процедури. В таких випадках терапевтичні рішення повинні прийматись багатoproфільною бригадою за участі торакального хірурга або кардіохірурга, залежно від ситуації.

### 5.8.2 Тромбоемболія легеневої артерії без шоку або гіпотензії (тромбоемболія легеневої артерії середнього чи низького ступеню ризику)

В більшості випадків гострої ТЕЛА, що не супроводжується гемодинамічними порушеннями, препаратами вибору є НМГ або фондапаринукс підшкірно в дозах, розрахованих за вагою, та без необхідності моніторингу, крім випадків наявності тяжкої ниркової недостатності.

Пацієнти, які не страждають від шоку чи гіпотензії, мають пройти додаткову стратифікацію ризиків після підтвердження діагнозу ТЕЛА. Оцінка ризиків у таких

хворих повинна починатись із застосування валідованих клінічних шкал, бажано PESI або sPESI.

У пацієнтів з *низьким ступенем ризику*, які належать до Класу I або II за PESI, і, можливо, також у тих, які отримали нульовий бал за шкалою sPESI (Таблиця 9) можна розглядати питання про дострокову виписку з лікарні та проведення амбулаторного лікування, якщо це видається доцільним з огляду на очікуване дотримання пацієнтом режиму лікування та його/її сімейне і соціальне оточення. У всіх інших пацієнтів слід розглянути можливість оцінки функції ПШ за допомогою Ехо-КГ (або КТ-ангіографії) та визначення рівня серцевого тропоніну.

Виходячи з результатів нещодавно опублікованого рандомізованого дослідження<sup>253</sup> та згідно з викладеним в розділі, присвяченому складанню прогностичних оцінок, пацієнти з гострою ТЕЛА, дисфункцією ПШ за даними Ехо-КГ або КТ-сканування та позитивними результатами тесту на серцеві тропоніни належать до групи *середньо-високого ступеню ризику* (Таблиця 9). Застосування у таких пацієнтів повнодозової системної тромболітичної терапії як первинної реперфузійної терапії може попередити розвиток потенційно небезпечної для життя гемодинамічної декомпенсації або колапсу, проте, за рахунок збільшення ризику геморагічного інсульту або масивної не інтракраніальної кровотечі.<sup>253</sup> Відповідно, рутинне застосування системного тромболізу як первинного лікування у пацієнтів з ТЕЛА середньо-високого ризику не рекомендується, однак при появі ознак гемодинамічної декомпенсації має бути розглянуте питання про застосування тромболітичної терапії. Хірургічна емболектомія з легеневої артерії або лікування за допомогою черезшкірного катетеру можуть розглядатись як альтернативні методи надання екстреної допомоги пацієнтам з ТЕЛА середньо-високого ступеню ризику з явною небезпекою розвитку гемодинамічної декомпенсації та передбачуваним високим ризиком виникнення кровотеч на тлі системного тромболізу.

В когортних дослідженнях встановлено, що інші лабораторні маркери, такі як BNP, NT-proBNP та Н-FAAT також виявляють прогностичну значимість, на додаток до клінічних та візуалізаційних параметрів, але їх потенційне терапевтичне значення в проспективних дослідженнях ще не вивчалось.

Нормотензивні пацієнти Класу III або вище за PESI, або які набрали принаймні 1 бал за шкалою sPESI, які мають нормальні показники Ехо-КГ (чи КТ-ангіограми) або тесту на серцеві тропоніни (або одного й іншого), належать до групи *середньо-низького ступеню ризику*. У таких пацієнтів показане проведення антикоагуляції. Наявні свідчення не підтверджують доцільність первинної реперфузійної терапії. Немає доказів щодо того, що постільний режим виявляє будь-який корисний вплив на результати захворювання у таких хворих.

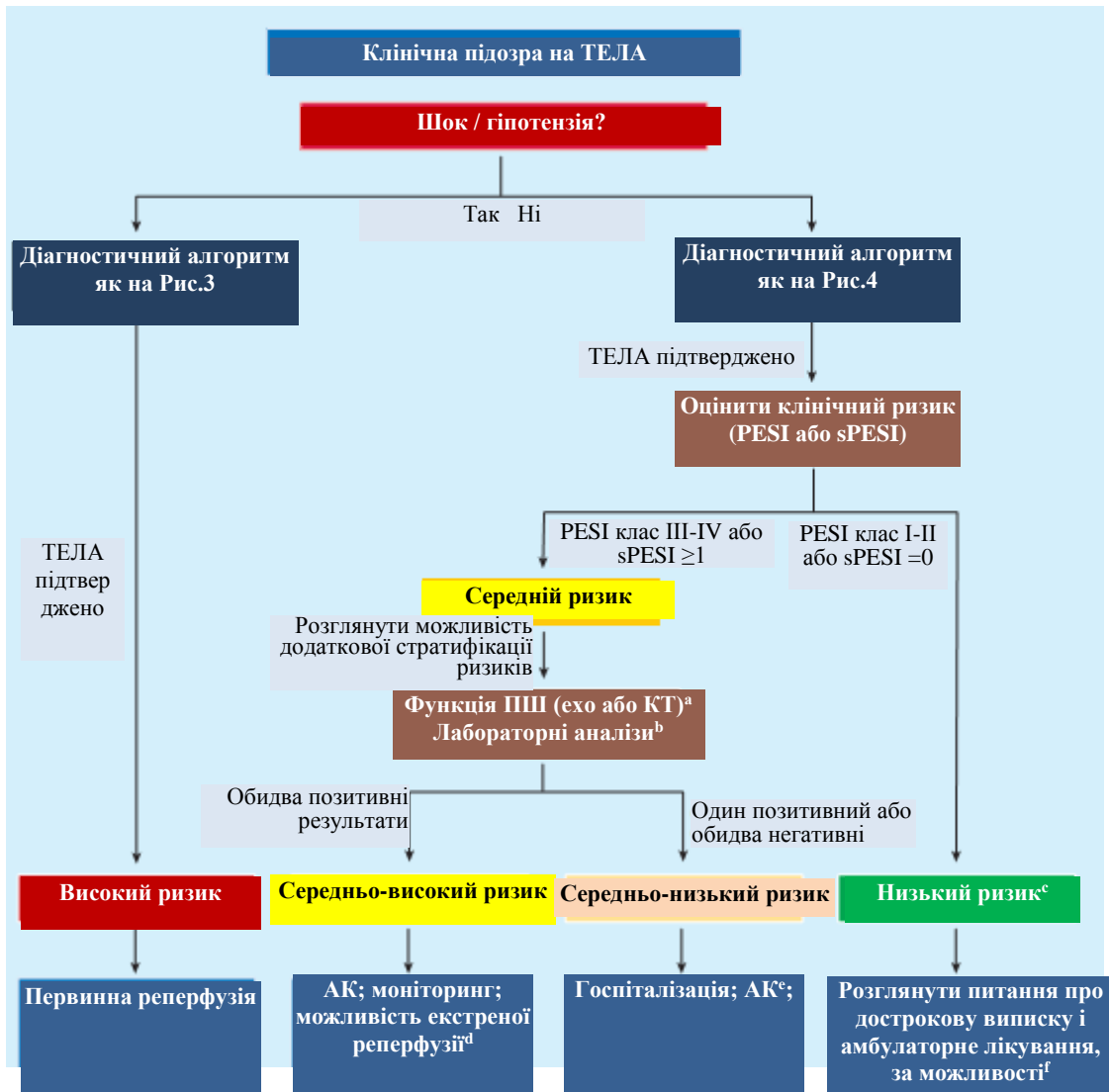


Рис. 5. Стратегії лікування при гострій ТЕЛА в залежності від наявних ризиків (категорії ризиків представлені в Таблиці 9).

АК = антикоагуляція;

<sup>a</sup>Якщо під час діагностики ТЕЛА вже було проведено Ехо-КГ і виявлено дисфункцію ПШ або якщо вже здійснювалась КТ з діагностичною метою, яка показала збільшення ПШ (співвідношення ПШ/ЛШ (лівий шлуночок))  $\geq 0,9$ , слід виконати тест на серцеві тропоніни, крім випадків, коли первинна реперфузія не розглядається як варіант лікування (приміром, при наявності тяжких супутніх захворювань або обмеженої прогнозованої тривалості життя пацієнта).

<sup>b</sup>Маркери ураження міокарду (приміром, збільшення рівня серцевого тропоніну I або T в плазмі), або серцева недостатність внаслідок дисфункції (правого) шлуночка (підвищення концентрації натрійуретичного пептиду в плазмі). Якщо під час первинної діагностики (з приводу болів в грудях) вже проводились лабораторні аналізи на визначення рівня серцевих біомаркерів та їх результати виявились позитивними, слід розглянути можливість проведення Ехо-КГ з метою оцінки функції ПШ або виконати (повторне) визначення розміру ПШ за допомогою КТ.

<sup>c</sup>Пацієнти з Класом I-II за PESI або нульовим балом за sPESI та збільшеним рівнем серцевих біомаркерів або ознаками дисфункції ПШ за даними візуалізаційних обстежень, також відносяться до категорії хворих з середньо-низьким ступенем ризику. Це може бути корисним в ситуаціях, коли дані візуалізаційних обстежень або результати тестів на біомаркери стають відомі раніше, ніж проводиться розрахунок індексу клінічної тяжкості. Такі пацієнти навряд чи підходять для лікування в амбулаторних умовах.

<sup>d</sup>Тромболісис (одразу) при появі клінічних ознак гемодинамічної декомпенсації; як альтернативи системному тромболісису можуть розглядатись хірургічна емболектомія з легеневої артерії або лікування за допомогою черезшкірного катетеру, особливо за наявності високого ризику розвитку кровотеч.

<sup>e</sup>У пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА та позитивними результатами тесту на тропоніни, навіть за відсутності ознак дисфункції ПШ на Ехо-КГ або КТ, слід розглянути можливість проведення моніторингу стану.

<sup>f</sup>Спрощена версія PESI не була валідована в проспективних дослідженнях з амбулаторного лікування; в двох неконтрольованих (нерандомізованих) дослідженнях.

### 5.9 Нез'ясовані питання

Незважаючи на те, що численні нещодавно проведені когортні дослідження дозволили вдосконалити процедуру стратифікації ризиків у пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА, які не належать до групи високого ступеню ризику, клінічні наслідки застосування

прогностичної оцінки і, зокрема, терапевтичної стратегії, у пацієнтів з середньо-високим ступенем ризику потребують подальшого вивчення. Необхідно більш детально з'ясувати чи дійсно внутрішньовенний тромболізис із застосуванням знижених доз є безпечним та ефективним та чи може лікування за допомогою катетеру еволюціонувати настільки, щоб стати широко вживаним (і доступним) альтернативним методом лікування. В ході завершених масштабних досліджень фази III з вивчення застосування нових пероральних антикоагулянтів при лікуванні ТЕЛА та проведенні вторинної профілактики ВТЕ були отримані в цілому переконливі результати, які підтверджують, що проривом в антикоагуляційній терапії можна вважати ефективність при ВТЕ. Незважаючи на це, накопичення клінічного досвіду з використання цих препаратів в «реальних» умовах буде й надалі проводитись дуже обережно. Нарешті, залишається необхідним проведення додаткових досліджень з вивчення стратегій лікування з метою формування критеріїв, що дозволяють б приймати рішення про дострокову виписку та амбулаторне лікування пацієнтів з гострою ТЕЛА низького ступеню ризику.

### Рекомендації щодо лікування в гострій фазі

| Рекомендації   | Клас <sup>a</sup> | Рівень <sup>b</sup> | Посилання <sup>c</sup> |
|--|-------------------|---------------------|------------------------|
| <b>ТЕЛА, що супроводжується шоком або гіпотензією (високого ступеня ризику)</b>  |                   |                     |                        |
| У пацієнтів з ТЕЛА високого ступеню ризику рекомендується невідкладно розпочати внутрішньовенну антикоагуляцію за допомогою НФГ.   | I                 | C                   |                        |
| Рекомендується проводити тромболітичну терапію.  | I                 | B                   | 168                    |
| У пацієнтів, які мають протипоказання до проведення тромболітизму, або в разі неефективності тромболітизму рекомендується застосовувати хірургічну емболектомію з легеневої артерії. <sup>d</sup>  | I                 | C                   | 313                    |
| Слід розглянути питання про застосування лікування за допомогою катетеру як альтернативи хірургічній легеневої емболектомії у пацієнтів, яким протипоказане проведення повнодозового системного тромболітизму або у яких такий метод виявився неефективним. <sup>d</sup> | IIa               | C                   |                        |

<sup>a</sup>Клас рекомендацій.

<sup>b</sup>Рівень доказовості

<sup>c</sup>Посилання

<sup>d</sup>За наявності досвіду та необхідного обладнання на місцях.

### Рекомендації щодо лікування в гострій фазі

| Рекомендації   | Клас <sup>a</sup> | Рівень <sup>b</sup> | Посилання <sup>c</sup> |
|--|-------------------|---------------------|------------------------|
| <b>ТЕЛА, що не супроводжується шоком або гіпотензією (середній або низький ступінь ризику)<sup>d</sup></b>   |                   |                     |                        |
| <b>Антикоагуляція: комбінація парентеральних засобів з АВК</b>   |                   |                     |                        |
| Рекомендується невідкладно розпочати парентеральну антикоагуляцію у пацієнтів з високою або середньою клінічною вірогідністю ТЕЛА на тлі діагностичного процесу. | I                 | C                   | 352                    |
| НМГ або фондапаринук є рекомендованими засобами для проведення парентеральної антикоагуляції в гострій фазі для більшості пацієнтів.                             | I                 | A                   | 273, 274, 281, 353     |
| Паралельно з парентеральною антикоагуляцією рекомендується проводити лікування за допомогою АВК до досягнення значення МНВ 2,5 (діапазон 2,0-3,0).               | I                 | B                   | 352, 354               |
| <b>Антикоагуляція: нові пероральні антикоагулянти</b>  |                   |                     |                        |
| Як альтернативу комбінації парентеральної антикоагуляції з АВК, рекомендується застосовувати   | I                 | B                   | 296                    |



|   |     |                |                    |
|---|-----|----------------|--------------------|
| антикоагуляцію за допомогою ривароксабану (15 мг два рази на добу протягом 3 тижнів з переходом на 20 мг один раз на добу).   |     |                |                    |
| Як альтернативу комбінації парентеральної антикоагуляції з АВК, рекомендується застосовувати антикоагуляцію за допомогою апіксабану (10 мг два рази на добу протягом 7 днів з переходом на 5 мг два рази на добу).  | I   | B              | 297                |
| Як альтернативу лікуванню за допомогою АВК, після парентеральної антикоагуляційної терапії в гострій фазі рекомендується застосовувати дабігатрану етикселат (150 мг два рази на добу або 110 мг двічі на добу у пацієнтів віком $\geq$ 80 років та у хворих, які проходять супутню терапію верапамілом). | I   | B <sup>c</sup> | 293, 294           |
| Як альтернативу лікуванню за допомогою АВК рекомендується застосовувати едоксабан* після парентеральної терапії антикоагулянтами в гострій фазі.  | I   | B              | 298                |
| Не рекомендується застосовувати нові пероральні антикоагулянти (ривароксабан, апіксабан, дабігатрану етикселат, едоксабан) у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю. <sup>f</sup>  | III | A              | 239, 295-298       |
| <b>Реперфузійна терапія</b>   |     |                |                    |
| У пацієнтів, які не мають шоку чи гіпотензії, не рекомендується рутинне застосування первинного системного тромболітизму.   | III | B              | 253                |
| У пацієнтів з ТЕЛА середньо-високого ступеню ризику рекомендується проводити ретельний моніторинг з метою раннього виявлення гемодинамічної декомпенсації та своєчасного започаткування екстреної реперфузійної терапії.  | I   | B              | 253                |
| У пацієнтів з ТЕЛА середньо-високого ступеню ризику та клінічними ознаками гемодинамічної декомпенсації рекомендується розглянути можливість проведення тромболітичної терапії.   | IIa | B              | 252, 253           |
| Застосування хірургічної легеневої емболектомії може розглядатись у пацієнтів з ТЕЛА середньо-високого ступеню ризику, якщо очікуваний ризик виникнення кровотеч на тлі тромболітичної терапії є високим. <sup>g</sup>  | IIb | C              |                    |
| Застосування лікування за допомогою черезшкірного катетеру може розглядатись у пацієнтів з ТЕЛА середньо-високого ступеню ризику, якщо очікуваний ризик виникнення кровотеч на тлі тромболітичної терапії є високим. <sup>g</sup>   | IIb | B              | 336                |
| <b>Дострокова виписка та амбулаторне лікування</b>  |     |                |                    |
| У пацієнтів з гострою ТЕЛА низького ступеню ризику слід розглянути питання про ранню виписку та продовження лікування в домашніх умовах, за наявності можливості належного амбулаторного лікування та отримання антикоагуляційної терапії.  | IIa | B              | 217, 237, 347, 349 |

\*УВАГА: Едоксабан на цей час підлягає процедурі державної експертизи для отримання дозволу на застосування при лікуванні венозної тромбоемболії в Європейському Союзі.

<sup>a</sup>Клас рекомендацій

<sup>b</sup>Рівень доказовості

<sup>c</sup>Посилання

<sup>d</sup>Див. Таблицю 9 для визначення категорій ризику.

<sup>e</sup>RE-COVER та RE-COVER II вважаються одним масштабним дослідженням.

<sup>f</sup>Кліренс креатиніну < 30 мл/хв для ривароксабану, дабігатрану етикселату та едоксабану і <25 мл/хв для апіксабану.

<sup>g</sup>За наявності в місці проведення належного досвіду та засобів.

### Рекомендації щодо венозних фільтрів

| Рекомендації  | Клас <sup>a</sup> | Рівень <sup>b</sup> | Посилання <sup>c</sup> |
|---|-------------------|---------------------|------------------------|
| У пацієнтів з гострою ТЕЛА та наявністю абсолютних протипоказань до проведення антикоагуляції, слід розглянути можливість застосування кава-фільтрів. | IIa               | C                   |                        |
| Застосування кава-фільтрів слід розглядати у випадку рецидивів ТЕЛА, що виникають незважаючи на терапевтичні рівні антикоагуляції                     | IIa               | C                   |                        |
| Рутинне застосування кава-фільтрів у пацієнтів з ТЕЛА не рекомендується.  | III               | A                   | 341, 355               |

ТЕЛА = тромбоемболія легеневої артерії.

<sup>a</sup>Клас рекомендацій

<sup>b</sup>Рівень доказовості

<sup>c</sup>Посилання.

#### Коментар робочої групи:

*Всі препарати, що згадуються в рекомендаціях, представлені на фармацевтичному ринку України і можуть бути використані в рекомендованих схемах.*

## 6. Тривалість антикоагуляції

Метою антикоагуляційної терапії у пацієнтів з ТЕЛА є попередження рецидивів ВТЕ. В більшості випадків застосовуються АВК, тоді як при лікуванні пацієнтів з ВТЕ та онкологічними захворюваннями перевага віддається НМГ.<sup>356,357</sup> Було проведено оцінку застосування трьох нових пероральних антикоагулянтів у складі тривалої терапії ВТЕ.

До більшості досліджень, що зосереджувались на питанні тривалої антикоагуляційної терапії з приводу ВТЕ, входили пацієнти з ТГА, що супроводжувався або ні ТЕЛА, і тільки одне дослідження спеціально було присвячене пацієнтам з ТЕЛА.<sup>358</sup> Частота рецидивів ВТЕ не залежить від клінічних проявів першої події (тобто однакова після ТЕЛА і після ТГВ); однак у пацієнтів, які страждали на ТЕЛА, частіше зустрічаються рецидиви ВТЕ у вигляді симптомної ТЕЛА, тоді як у пацієнтів, які страждали на ТГВ, рецидиви мають тенденцію проявлятися як ТГВ.<sup>359</sup>

В клінічних дослідженнях проводилась оцінка ефективності різних строків антикоагулянтної терапії ВТЕ. Основні результати цих досліджень полягали в наступному: пацієнти з ТЕЛА повинні отримувати антикоагуляційну терапію протягом щонайменше трьох місяців, після припинення антикоагуляційної терапії очікується, що ризик рецидивів, якщо антикоагулянти були відмінені через 6 або 12 місяців, є таким самим, як і при відміні антикоагулянтів через 3 місяці після початку терапії та лікування протягом необмеженого часу знижує ризик рецидивів ВТЕ майже на 90%, але ця перевага частково компенсується зростанням на 1% річного ризику виникнення масивних кровотеч.<sup>360-363</sup> Загалом АВК виявляють високу ефективність в попередженні рецидивів ВТЕ під час лікування, але не позбавляють від ризику розвитку рецидивів в подальшому, після припинення лікування.<sup>361,362</sup> Відповідно терапію антикоагулянтами припиняють, коли відмічений ризик виникнення кровотеч, пов'язаних з антикоагуляцією, та незручності, що їх зазнають особи, які продовжують отримувати згадане лікування, переважають ризик рецидивів ВТЕ.

Основним фактором ризику розвитку рецидивів ВТЕ є онкологічні захворювання в активній стадії, на тлі яких частота рецидивів становить близько 20% протягом перших 12 місяців після індексної події.<sup>364,365</sup> Тому необмежена у часі антикоагуляційна терапія підходить для застосування у онкохворих після первинного епізоду ТЕЛА. В рандомізованому дослідженні за участі пацієнтів з ТГВ та раком, застосування НМГ дальтепарину в дозі 200 МО/кг один раз на добу протягом 4-6 тижнів з наступним переходом на дозу, що становила 75% від первинної дози, яка приймається один раз на

день протягом періоду до 6 місяців, виявилось більш ефективним щодо попередження рецидивів ВТЕ, ніж використання варфарину.<sup>278</sup> Відповідно, у пацієнтів з ВТЕ та онкологічними захворюваннями рекомендується проводити терапію НМГ протягом принаймні 3-6 місяців (див. п. 8.2). Питання щодо того, застосування якої терапії є оптимальним після перших 6 місяців, остаточно не з'ясоване, однак рекомендується продовжувати лікування НМГ або АВК доти, доки захворювання вважатиметься активним.

За винятком пацієнтів хворих на рак, ризик рецидивів ВТЕ після припинення лікування залежить від особливостей індексного епізоду. В дослідженні з вивчення віддалених результатів у пацієнтів після першого епізоду гострої ТЕЛА, встановлено, що частота рецидивів після припинення терапії становить близько 2,5% на рік у випадку ТЕЛА, асоційованої з факторами ризику, що мають зворотний характер, і 4,5% на рік при неспровокованій ТЕЛА.<sup>358</sup> Подібні результати були отримані в інших проспективних дослідженнях за участі пацієнтів з ТГВ.<sup>360</sup> Можливе збільшення частоти розвитку рецидивів до 10% протягом першого року після відміни антикоагуляційної терапії. Як зазначається у вступі, ВТЕ вважається «спровокованою» за наявності тимчасових чи зворотних факторів ризику (таких як хірургічне втручання, травма, іммобілізація, вагітність, прийом пероральних контрацептивів або застосування гормонозамісної терапії) в момент постановки діагнозу і «неспровокованою» за відсутності вищевказаного. У пацієнтів зі спровокованою ТЕЛА слід віддавати перевагу 3-місячній терапії за допомогою АВК перед лікуванням впродовж коротшого терміну. Зазвичай не рекомендується проводити лікування довше 3 місяців, якщо транзиторні фактори ризику більше не присутні.<sup>358</sup>

Оцінка ризику розвитку рецидивів у пацієнтів з неспровокованою ТЕЛА є більш складним завданням.<sup>54-56</sup> Наявність наступних факторів ризику може допомогти виявити пацієнтів, які мають вищий відносний ризик розвитку рецидивів впродовж тривалого часу (1,5-2,0): один або більше епізодів ВТЕ в анамнезі, антифосфоліпідний синдром, спадкова тромбофілія та залишкові явища тромбозу в проксимальних венах. Повідомлялось також про такий додатковий фактор ризику рецидивів після ТЕЛА, як збереження дисфункції ПШ на момент виписки з лікарні, що підтверджується даними Ехо-КГ.<sup>366</sup> З іншого боку, негативні результати тесту на D-димери після припинення терапії АВК очевидно виступають фактором попередження рецидивів ВТЕ (RR 0,4).<sup>367</sup>

Серед пацієнтів з генетичною формою тромбофілії, хворі з вовчаковим антикоагулянтном, підтвердженим дефіцитом протеїну С або протеїну S, та особи з гомозиготною формою поліморфізму фактору V Лейдена (Leiden) чи гомозиготною формою протромбіному G20210A (PTG20210A) можуть розглядатись як кандидати на проведення безстрокової антикоагуляційної терапії після першого неспровокованого епізоду ВТЕ. На цей час свідчення щодо клінічної користі від подовження тривалості антикоагуляційної терапії у хворих з гетерозиготною формою поліморфізму фактору V Лейдена або PTG20210A відсутні.

Належна оцінка геморагічних ризиків у пацієнтів, які отримують антикоагуляційну терапію з приводу ВТЕ, не проводилась. Виходячи з наявних даних, до факторів ризику відносять: (i) похилий вік (зокрема, > 75 років), (ii) шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі (особливо, якщо вони не пов'язані зі зворотними або виліковними причинами), (iii) інсульт в анамнезі, геморагічний чи ішемічний, (iv) хронічна ниркова чи печінкова недостатність, (v) супутня терапія антиагрегантними засобами (слід уникати, за можливості), (vi) інші серйозні гострі чи хронічні захворювання, (vii) незадовільний антикоагуляційний контроль та (viii) недостатній моніторинг антикоагуляційної терапії.

З урахуванням співвідношення між ризиком розвитку рецидивів ВТЕ та ризиком виникнення кровотеч, пацієнти з неспровокованою формою ТЕЛА повинні отримувати лікування АВК впродовж щонайменше 3 місяців. По закінченню цього періоду слід розглянути питання про проведення безстрокової антикоагуляційної терапії у пацієнтів з першим неспровокованим проксимальним ТГВ або ТЕЛА та низьким ризиком розвитку

кровотеч, за умови, що це відповідає бажанням пацієнта. Слід зазначити, що «безстрокова терапія» не є синонімом «довічної»; мається на увазі, що тривалість лікування не може бути визначена впродовж тримісячного періоду спостереження після гострого епізоду. У таких пацієнтів слід періодично оцінювати можливість припинення антикоагуляційної терапії, виходячи з даних співвідношення між ризиками виникнення рецидивів та геморагічними ризиками. Довічна терапія рекомендована більшості пацієнтів з повторним (другим) випадком неспровокованого ТГВ або неспровокованої ТЕЛА.

У двох останніх дослідженнях, що включали загалом 1224 пацієнти, подовжена терапія аспірином (після припинення застосування стандартних пероральних антикоагулянтів) асоціювалась зі зниженням ризику рецидивів після неспровокованого ТГВ та/або ТЕЛА на 30-35%.<sup>368,369</sup> Цей показник становить менше половини від показника зниження ризику при застосуванні антикоагулянтів; з іншого боку, частота розвитку кровотеч, асоційованих з використанням аспірину, була низькою (Таблиця 13).

**Коментар робочої групи:**

*Для вирішення питання тривалості антикоагулянтної терапії слід вмірювати рівень D-димеру.*

**6.1 Нові пероральні антикоагулянти для тривалого лікування**

В ході розширених досліджень з лікування пацієнтів з ВТЕ проводилась оцінка трьох НПАК: дабігатрану етикселату, ривароксабану та апіксабану. В усіх дослідженнях пацієнти з ТЕЛА склали приблизно третину всієї популяції, а решту – дві третини – пацієнти з ТГВ без клінічно вираженої ТЕЛА. Щоб взяти участь в розширених дослідженнях пацієнти повинні були пройти первинний та тривалий етапи антикоагуляції.

Дизайни та основні результати останніх досліджень з тривалого застосування антикоагуляційної терапії узагальнені в *Таблиці 13*. Дабігатрану етикселат порівнювався з варфарином або плацебо в двох різних дослідженнях. В дослідженні RE-MEDY 2866 пацієнтів були рандомізовані отримувати дабігатрану етикселат 150 мг двічі на день або варфарин (МНВ 2-3). Дабігатрану етикселат виявився не гіршим, ніж варфарин, щодо ефективності профілактики підтвердженої рецидивуючої симптомної ВТЕ або смерті, пов'язаної з ВТЕ (HR 1,44; 95% ДІ 0,78-2,64;  $P = 0,01$  щодо не меншої ефективності).<sup>370</sup> Частота розвитку масивних кровотеч становила 0,9% на тлі дабігатрану етикселату і 1,8 на тлі варфарину (HR 0,52; 95% ДІ 0,27-1,02). В дослідженні RE-SONATE 1353 пацієнти були методом рандомізації розподілені на отримання дабігатрану етикселату або плацебо протягом додаткового 6-ти місячного періоду антикоагуляції.<sup>370</sup> Застосування дабігатрану етикселату асоціювалось зі зниженням ризику симптомної рецидивуючої ВТЕ або смерті з нез'ясованих причин на 92% (HR 0,08; 95% ДІ 0,02–0,25). Масивні кровотечі в групі, що отримувала дабігатрану етикселат, зустрічались з частотою 0,3% і були відсутні в плацебо-групі; масивні або клінічно значущі невеликі кровотечі виникали у 5,3% і 1,8% пацієнтів, відповідно (HR 2,92; 95% ДІ 1,52-5,60).<sup>370</sup>

В рандомізованому подвійному сліпому розширеному дослідженні EINSTEIN проводилась оцінка ефективності та безпеки застосування ривароксабану для тривалої терапії ВТЕ.<sup>295</sup> Додаткові 6-ти або 12-ти місячні курси терапії ривароксабаном (20 мг один раз на день) порівнювались з плацебо у пацієнтів, які пройшли 6-12 місяців антикоагуляційної терапії з приводу першого епізоду ВТЕ. За ефективністю ривароксабан переважав плацебо щодо попередження рецидивів ВТЕ (1,3% і 7,1%; HR 0,18; 95% ДІ 0,09-0,39). Нефатальні масивні кровотечі трапились у 0,7% пацієнтів з групи, що отримувала ривароксабан, і не зустрічались в плацебо-групі. Частота масивних або клінічно значущих невеликих кровотеч в групі, що лікувалась ривароксабаном, становила 6,0% і в плацебо-групі – 1,2% (HR 5,19; 95% ДІ 2,3-11,7).

В розширеному подвійному сліпому дослідженні AMPLIFY пацієнти з ВТЕ були рандомізовані отримувати дві різні дози апіксабану (2,5 мг чи 5 мг двічі на день) або плацебо.<sup>371</sup> До участі в дослідженні залучались пацієнти, у яких спостерігалась клінічна

рівновага між можливим продовженням та припиненням антикоагуляційної терапії. Тривалість лікування в дослідженні склала 12 місяців. Симптомна рецидивуюча ВТЕ або смерть з будь-яких причин відмічені у 11,6% пацієнтів, які отримували плацебо, у 3,8% хворих, які лікувались 2,5 мг апіксабану (HR 0,33 в порівнянні з плацебо; 95% ДІ 0,22-0,48) та у 4,2% пацієнтів, які отримували 5 мг апіксабану (HR 0,36 в порівнянні з плацебо; 95% ДІ 0,25-0,53). Частота масивних кровотеч становила 0,5% в плацебо-групі, 0,2% в групі, що лікувалась апіксабаном в дозі 2,5 мг, і 0,1% в групі, де застосовувався апіксабан в дозі 5 мг; масивні або клінічно значущі невеликі кровотечі спостерігались, відповідно, у 2,7%, 3,2% (HR 1,20 в порівнянні з плацебо; 95% ДІ 0,69-2,10) та 4,3% (HR 1,62 в порівнянні з плацебо; 95% ДІ 0,96-2,73) пацієнтів.

Таким чином, результати досліджень з використанням НПАК для тривалого лікування ВТЕ відповідають результатам, отриманим в дослідженнях, що вивчали застосування цих препаратів під час терапії в гострій фазі зі стандартною тривалістю антикоагуляції після ТЕЛА або ВТЕ (обговорювалось в попередньому розділі). Отримані дані підтверджують ефективність НПАК (щодо попередження симптомних або фатальних рецидивів ВТЕ) та їх безпеку (зокрема щодо ризику виникнення масивних кровотеч), яка, можливо, є навіть вищою, ніж у стандартних режимів АВК.

**Таблиця 13. Клінічні дослідження з вивчення тривалого лікування венозної тромбоемболії**

| Дослідження                 | Активний <sup>a</sup>              | Контроль           | Дизайн                             | Очікуване зниження         | Тривалість лікування       | Кількість пацієнтів залучених | Частота ВТЕ в контр. Групі | Зниження ризику рецидивів ВТЕ             | Масивні або клінічно значущі невеликі кровотечі в групі з активним <sup>a</sup> препаратом |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|---|--|
| RE-SONATE <sup>370</sup>    | Дабігатран 150мг 2р/д <sup>c</sup> | Плацебо            | 3 перевірки наявності переваг      | 70%                        | 6 місяців                  | 1343                          | 5,6%                       | 92%                                       | 5,3%   |
| RE-MEDY <sup>370</sup>      | Дабігатран 150мг 2р/д <sup>c</sup> | Варфарин (МНВ 2-3) | 3 перевірки не меншої ефективності | Абсолютне збільшення, <2,8 | 18-36 місяців              | 2856                          | 1,3%                       | Різниця ризиків, 0,38% в порівнянні з АВК | 5,6% (і 10,2% в групі, що отримувала варфарин)   |
| EINSTEIN Ext <sup>295</sup> | Ривароксабан 20 мг щоденно         | Плацебо            | 3 перевірки наявності переваг      | 70%                        | 6-12 місяців               | 1196                          | 7,1%                       | 82%                                       | 6,0%   |
| AMPLIFY Ext <sup>371</sup>  | Апіксабан 5,0мг 2р/д               | Плацебо            | 3 перевірки наявності переваг      | 41%                        | 12 місяців                 | 2486                          | 8,8%                       | 80%                                       | 4,2%   |
|                             | Апіксабан 2,5мг 2р/д               |                    |                                    |                            |                            |                               |                            | 81%                                       | 3,0%   |
| WARFASA <sup>368</sup>      | Аспірин                            | Плацебо            | 3 перевірки наявності переваг      | 40%                        | ≥24 місяців                | 402                           | 11,2% <sup>b</sup>         | 40%                                       | 1,0% <sup>b</sup>  |
| ASPIRE <sup>369</sup>       | Аспірин                            | Плацебо            | 3 перевірки наявності переваг      | 30%                        | 4 роки (наразі 27 місяців) | 882                           | 6,5% <sup>b</sup>          | 26%                                       | 1,7% <sup>b</sup>  |

2р/д = два рази на день; SD = стандартне відхилення.

<sup>a</sup> «Активний» в Таблиці означає пероральний прямиий інгібітор тромбіну чи фактору Ха (або аспірин), що досліджується; в деяких дослідженнях пацієнти в контрольній групі також отримували антикоагуляцію (антагоніст вітаміну К).

<sup>b</sup>Частота виражена в пацієнто-роках.

<sup>c</sup>Затверджені дози дабігатрану етикселату становлять 150 мг двічі на день і 110 мг двічі на день.

<sup>d</sup>Затверджена доза апіксабану для тривалого лікування.

### Рекомендації щодо тривалості антикоагуляції після тромбоемболії легеневої артерії

| Рекомендації   | Клас <sup>a</sup> | Рівень <sup>b</sup> | Посилання <sup>c</sup> |
|--|-------------------|---------------------|------------------------|
| У пацієнтів з ТЕЛА внаслідок дії транзиторних (зворотних) факторів ризику рекомендується проводити пероральну антикоагуляцію протягом 3 місяців. | I                 | B                   | 358                    |
| У пацієнтів з неспровокованою ТЕЛА рекомендується проводити пероральну антикоагуляцію протягом   | I                 | A                   | 363, 372-374           |

|  |     |                |               |
|--|-----|----------------|---------------|
| принаймні 3 місяців.   |     |                |               |
| У пацієнтів з першим епізодом неспровокованої ТЕЛА та низьким геморагічним ризиком слід розглянути подовжене застосування пероральних антикоагулянтів.   | IIa | B              | 375           |
| Безстрокова антикоагуляційна терапія рекомендується для пацієнтів з повторним епізодом неспровокованої ТЕЛА.   | I   | B              | 360           |
| Ривароксабан (20 мг один раз на день), дабігатрану етикселат (150 мг двічі на добу або 110 мг двічі на добу у пацієнтів $\geq 80$ років або осіб, які отримують супутню терапію верапамілом) або апіксабан (2,5 мг двічі на добу) слід розглянути як альтернативу АВК (крім пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок), якщо необхідно провести розширену антикоагуляційну терапію. <sup>d</sup> | IIa | B <sup>e</sup> | 295, 370, 371 |
| У хворих, які отримують розширену антикоагуляцію, слід регулярно проводити оцінку співвідношення користь-ризик щодо продовження такого лікування.  | I   | C              |               |
| У пацієнтів, які відмовляються приймати пероральні антикоагулянти або які не переносять їх в будь-якій формі, можна розглянути застосування аспірину для тривалої профілактики повторної ВТЕ.  | IIb | B              | 368, 369      |
| У хворих на злоякісні новоутворення та ТЕЛА слід розглянути можливість застосування підшкірно НМГ (з коригуванням на вагу) протягом перших 3-6 місяців.  | IIa | B              | 278, 376, 377 |
| У пацієнті з ТЕЛА та раком слід розглянути питання про застосування антикоагуляційної терапії безстроково (тривалістю понад 3-6 місяців) або довилікування раку.   | IIa | C              |               |

<sup>a</sup>Клас рекомендацій

<sup>b</sup>Рівень доказовості

<sup>c</sup>Посилання

<sup>d</sup>Дані щодо тривалого застосування нових пероральних антикоагулянтів для профілактики повторної ТЕЛА на цей час відсутні.

<sup>e</sup>«B» стосується доказовості для кожного препарату окремо.

## 7. Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія

### 7.1 Епідеміологія

Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія – виснажливе захворювання, що розвивається при хронічній обструкції основних легеневих артерій. Незважаючи на те, що точна поширеність та кількість випадків ХТЕЛГ на рік невідомі, дані, отримані зі Сполученого Королівства, свідчать, що це захворювання може виникати з частотою приблизно п'ять випадків на мільйон населення на рік.<sup>378</sup> Згідно з Настановами ESC від 2009 р. стосовно легеневої гіпертензії (ЛГ)<sup>379</sup> та нещодавно оновленою клінічною класифікацією ЛГ,<sup>380</sup> ХТЕЛГ виділяють в окрему підгрупу ЛГ (група 4).

Повідомлялось, що хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія є віддаленим ускладненням ТЕЛА, яке виникає з кумулятивною частотою 0,1-9,1% впродовж перших двох років після симптомного епізоду ТЕЛА.<sup>381</sup> Досить значна похибка можливо зумовлена упередженістю повідомлень, відсутністю ранніх симптомів та складністю диференціації «дійсної» гострої ТЕЛА і гострого епізоду на тлі існуючої ХТЕЛГ. Доцільність проведення скринінгу в установленому порядку для виявлення ХТЕЛГ після ТЕЛА не підтверджується наявними свідченнями; в багатьох випадках ХТЕЛГ розвивається за відсутності гострої ТЕЛА в анамнезі.

### 7.2 Патофізіологія

Наявні свідчення вказують, що переважною причиною ХТЕЛГ є легенева тромбоемболія. Згідно з даними останнього міжнародного реєстру, в медичних картках

80% пацієнтів з ХТЕЛГ зазначається наявність ВТЕ.<sup>382</sup> Розвитку ХТЕЛГ можуть сприяти неадекватна антикоагуляція, значна маса тромбу, залишкові тромби та рецидиви ВТЕ. З іншого боку, профіль факторів ризику ХТЕЛГ відрізняється від профілю для ВТЕ і асоціюється тільки з декількома специфічними тромбофілічними факторами. До таких факторів належать наявність вовчакового антикоагулянту або антитіл до фосфоліпідів та збільшений рівень фактору згортання крові VIII.<sup>4,383</sup> Було висунуто припущення, що у деяких пацієнтів після ТЕЛА процес ремоделювання легеневих судин може змінюватись під дією інфекцій,<sup>384</sup> запалення,<sup>385</sup> циркулюючих і судинних клітин-попередників,<sup>386,387</sup> замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів або під впливом злоякісних новоутворень.<sup>4</sup> Гіперкоагуляція, «клейкі» еритроцити, висока концентрація тромбоцитів та фібриноген, що не зазнає розщеплення, можуть додатково сприяти облітерації легеневих артерій при ХТЕЛГ.<sup>388</sup> Крім цього, неплазматичні фактори ризику, такі як спленектомія, вентрикулоатриальний шунт для лікування гідроцефалії, запальне захворювання кишечника та хронічний остеомієліт, пов'язуються з підвищенням частоти розвитку ХТЕЛГ та погіршенням прогнозу.<sup>4,389</sup>

Крім обструкції основних легеневих судин, патофізіологія ХТЕЛГ включає також ураження мікросудин легень,<sup>390</sup> що може в деяких випадках відповідати за несприятливі наслідки легеневої ендартеректомії.<sup>391</sup> Цей патологічний стан може виникати внаслідок надмірного кровотоку чи високого тиску в раніше неушкоджених судинах або може стимулюватись гіпоксією, інфекційними захворюваннями чи запаленнями.

### 7.3 Клінічні прояви та діагностика

Середній вік пацієнтів на момент діагностики ХТЕЛГ становить 63 роки, з однаковим поширенням серед осіб обох статей,<sup>392</sup> у дітей захворювання зустрічається рідко.<sup>393,394</sup> Початкова фаза захворювання часто характеризується неспецифічними клінічними симптомами й ознаками або їх повною відсутністю, а прояви недостатності правих відділів серця стають очевидними тільки на пізній стадії; тому рання діагностика залишається складним завданням при ХТЕЛГ, коли середній час від початку симптомів до діагностування захворювання в експертних центрах становить 14 місяців.<sup>392</sup> Клінічні симптоми ХТЕЛГ, за їх наявності, можуть нагадувати симптоми гострої ТЕЛА або ідіопатичної форми легеневої артеріальної гіпертензії. На пізніших стадіях набряк і кровохаркання зустрічаються частіше при ХТЕЛГ, натомість синкопальний стан є більш поширеним серед хворих на ідіопатичну легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ).

Щоб диференціювати ХТЕЛГ від «підгострої» форми ТЕЛА, для проведення діагностики використовуються результати, отримані після щонайменше тримісячної ефективної антикоагуляційної терапії. До таких результатів належать:

- середній тиск в легеневій артерії  $\geq 25$  мм рт.ст, а тиск заклинювання в легеневій артерії  $\leq 15$  мм рт.ст.;
- принаймні один (сегментальний) дефект перфузії, виявлений за допомогою перфузійного сканування легень, або обструкція легеневої артерії за даними МДКТ ангіографії або традиційної легеневої кінеангіографії.

У деяких пацієнтів, зокрема, у хворих з повною односторонньою обструкцією, незважаючи на симптоми захворювання, може спостерігатись нормальна легенева гемодинаміка у стані спокою. Таких пацієнтів також відносять до групи хворих на ХТЕЛГ і проводять відповідне лікування. Досі відчувається брак належної термінології для опису цього хронічного тромбоемболічного судинного захворювання.

Алгоритм проведення діагностики ХТЕЛГ представлено на *Рис.6*. Незважаючи на те, що при виборі оптимальним методом дослідження для діагностування гострої ТЕЛА є МДКТ ангіографія, планарна ВПС залишається основним засобом візуалізації ХТЕЛГ, що зумовлено 96-97% чутливістю та 90-95% специфічністю стосовно вказаного діагнозу.<sup>395</sup> Натомість у випадку ідіопатичної ЛАГ та венооклюзійної хвороби легень, результати перфузійної сцинтиграфії не відхиляються від норми або свідчать про дефекти на субсегментарному рівні.<sup>396</sup>

Катетеризація правих відділів серця виступає важливим діагностичним інструментом. Ключовими гемодинамічними параметрами є тиск в основній легеневій артерії, легеневий судинний опір та тиск заклинювання в легеневій артерії. Для кандидатів на проведення хірургічного втручання прогностичне значення має показник легеневого судинного опору.<sup>398</sup>

МДКТ ангіографія вже стала традиційним візуалізаційним засобом діагностики ХТЕЛГ,<sup>399</sup> однак дані тільки КТ не дозволяють достовірно виключити наявність хвороби.<sup>397</sup> КТ-ангіографія може допомогти виявити ускладнення захворювання, таке як розширення легеневої артерії, що приводить до стискання лівої основної коронарної артерії.

КТ сканування органів грудної клітини з високою розподільчою здатністю дозволяє отримати зображення паренхіми легень та ідентифікувати емфізему, хвороби бронхів або інтерстиціальну хворобу легень, а також інфаркти, судинні й перикардіальні патології та дефекти грудної стінки. Відмінності в кровопостачанні відображаються у вигляді мозаїчного паренхиматозного малюнку з темними ділянками, що відповідають відносно збільшеній перфузії. Незважаючи на те, що мозаїчний малюнок зустрічається часто при ХТЕЛГ, він також може спостерігатись у майже 12% пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією.<sup>400</sup> Магнітно-резонансна візуалізація судинної системи легень продовжує вважатись менш ефективним засобом, ніж КТ,<sup>401</sup> проте, цей метод, так само як і ангіоскопія,<sup>402</sup> внутрішньосудинне ультразвукове дослідження або оптична когерентна томографія, може застосовуватись згідно з наявним на місцях досвідом та встановленою практикою.

Останнім етапом процесу діагностики є селективна ангіографія легень в передньо-задній та латеральній проекціях, за допомогою якої можна отримати зображення розгалужень та сплетінь (пучків) легневих артерій, патологій стінок, стенозів, аневризм та повної обструкції судин, а також колатеральних судин бронхів.



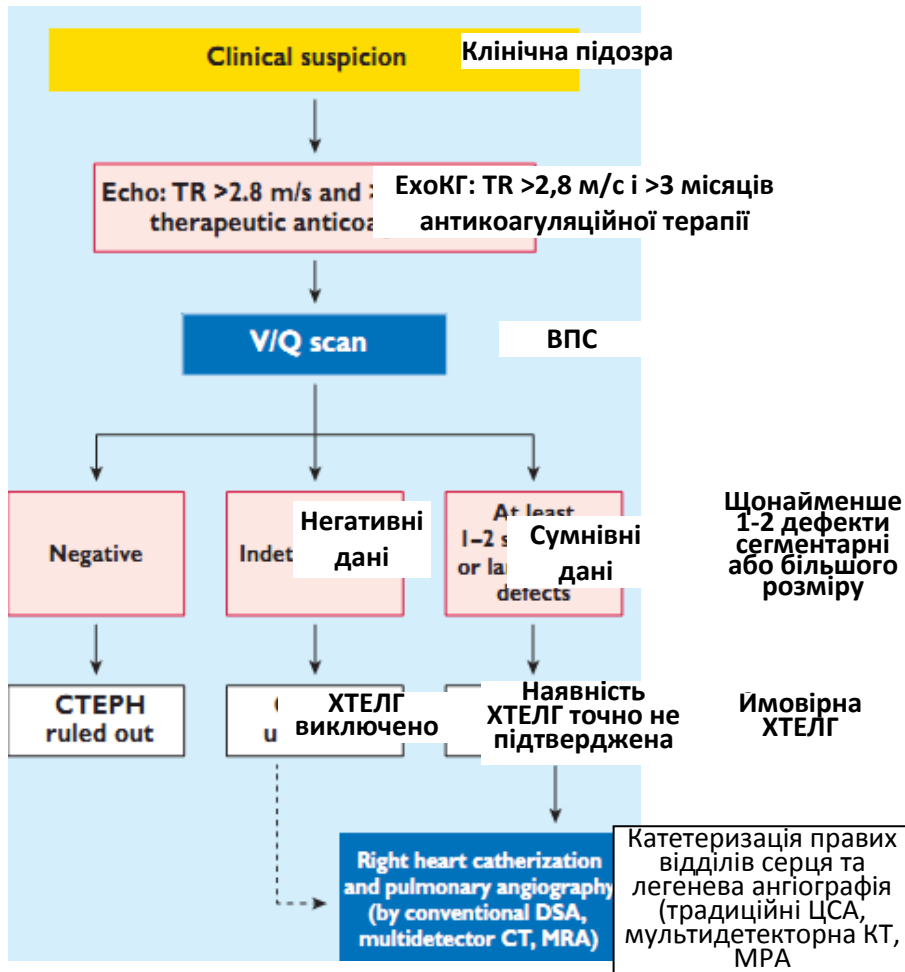


Рис. 6. Алгоритм діагностики хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (за матеріалами Lang та співавторів (2010))<sup>397</sup>

КТ = комп'ютерна томографія (ангіографія легень та візуалізація з високою розподільчою здатністю з метою діагностики паренхиматозних уражень); TR = швидкість трикуспідальної регургітації;

#### 7.4 Лікування і прогноз

Запропонований алгоритм лікування ХТЕЛГ представлено на Рис. 7. Легенева ендартеректомія є загально визнаним методом лікування ХТЕЛГ. В Європі рівень госпітальної смертності зараз не перевищує 4,7% в експертних центрах.<sup>398</sup> У більшості пацієнтів відмічається ослаблення симптомів та майже нормалізація гемодинамічних показників.<sup>391,398,403</sup> На відміну від хірургічної емболектомії, що проводиться у випадку гострої ТЕЛА, лікування ХТЕЛГ вимагає виконання справжньої ендартеректомії через медіальний шар легеневої артерії, що проводиться в умовах глибокої гіпотермії та зупинки кровообігу.<sup>404</sup>

Операбельність пацієнтів з ХТЕЛГ зумовлюється множинними факторами, що не піддаються простій класифікації; сюди належать питання про те, наскільки ця процедура є прийнятною для пацієнта, наявність відповідного досвіду у операційній бригаді та необхідних засобів. До загальних критеріїв відносять передопераційний функціональний клас II-IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів та хірургічна доступність тромбів в основній, дольовій або сегментарній легеневої артерії. Похилий вік сам по собі не є протипоказанням для проведення операції. Немає такого межового показника легеневого судинного опору або параметру дисфункції ПШ, які б абсолютно виключали можливість проведення легеневої ендартеректомії.

Пацієнти, які не проходять хірургічну процедуру або страждають від стійкої чи залишкової легеневої гіпертензії після проведення легеневої ендартеректомії, мають несприятливий прогноз. Триває робота по вдосконаленню методу балонної ангіопластики

легеневих артерій з метою перетворити цю технологію на альтернативний спосіб лікування окремих пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ.<sup>405-408</sup>

Оптимальна медикаментозна терапія ХТЕЛГ включає призначення антикоагулянтів, діуретиків та кисню. Рекомендоване довічне застосування антикоагуляції, навіть після легеневої ендартеректомії, при цьому дані щодо ефективності та безпечності нових прямих пероральних антикоагулянтів відсутні. Незважаючи на відсутність узгодженої думки з цього питання, існуюча інформація свідчить про недоцільність рутинного встановлення кава-фільтрів. Ураження мікросудин легень при ХТЕЛГ створило підґрунтя для використання препаратів, схвалених до застосування при ЛАГ.<sup>409</sup> Такі препарати доцільно призначати неоперабельним пацієнтам, пацієнтам зі стійкою або залишковою легеневою гіпертензією після легеневої ендартеректомії та за наявності несприятливого співвідношення між ризиками від проведення хірургічної процедури та можливою користю.

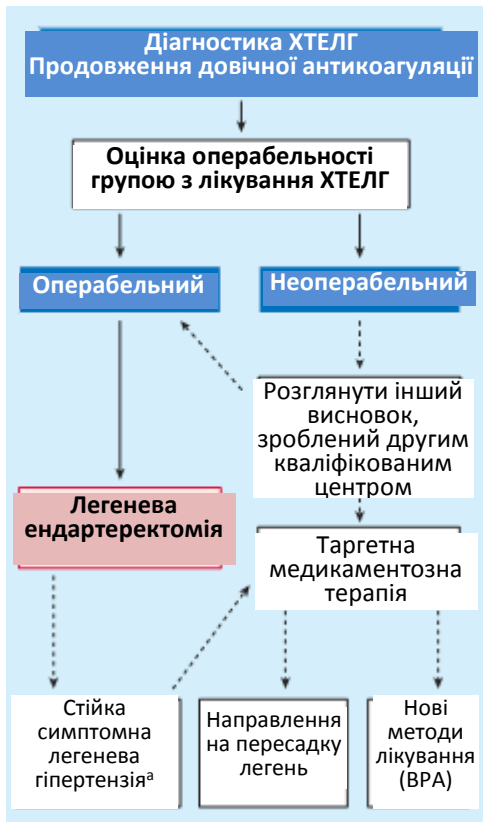
***Коментар робочої групи:***

*Серед лікарських засобів для лікування пацієнтів з ХТЕЛГ ефективними є інгібітори фосфодіестерази типу-5 (ФДЕ-5), які мають антипроліферативну дію та є вазодилаторами.*

*В Європі для лікування ЛАГ використовуються інгібітори ФДЕ-5 для перорального прийому, зокрема, силденафіл в дозах 25-75 мг 2-3 рази на добу призначають пацієнтам з неоперабельною ХТЕЛГ, і як доведено деякими дослідженнями, він покращує гемодинаміку та толерантність до фізичного навантаження.*

*Зазначимо, що в Україні станом на 01.11.2016 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою силденафіл зареєстровано тільки як засіб, що застосовується при еректильній дисфункції у пацієнтів старше 18 років, і тільки у лікарській формі таблетки по 25 мг, 50 мг, 100 мг. Це суттєво обмежує можливість призначення препарату для лікування пацієнтів з неоперабельною ХТЕЛГ. Водночас, у Британському національному формулярі силденафіл наявний у розділі «Кардіоваскулярна система» та зазначені лікарські форми: таблетки 20 мг, оральна суспензія 10 мг/мл, розчин для ін'єкцій 800 мкг/мл по 20 мл у фл.*

Рис. 7. Алгоритм лікування хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (за матеріалами Ghofrani та співавторів (2013))<sup>412</sup>



ВРА = балонна ангіопластика легеневих артерій; група з лікування ХТЕЛГ = багатопрофільна група експертів, які мають досвід діагностики та оцінки операбельності пацієнтів з ХТЕЛГ.

<sup>³</sup>Згідно з Jamieson та співав.<sup>413</sup>

Вивчення застосування бозентану, що є подвійним антагоністом рецепторів ендотеліну, проводилось протягом 16 тижнів на 157 пацієнтах з неоперабельною ХТЕЛГ або стійкою/рецидивуючою легеневою гіпертензією після легеневої ендартеректомії; основна комбінована кінцева точка, що виражалась у зниженні легеневого судинного опору та збільшенні пройденої дистанції в тесті шестихвилинної ходьби, не була досягнута.<sup>410</sup> Легеневий судинний опір – це сума середніх значень легеневого артеріального тиску та тиску заклинювання в легеневій артерії, поділена на серцевий викид. Ріоцигуат, розчинний пероральний стимулятор гуанілатциклази, протягом 16 тижнів отримували 261 пацієнт з 466 хворих з неоперабельною ХТЕЛГ або стійкою/рецидивуючою легеневою гіпертензією після легеневої ендартеректомії, що пройшли процедуру скринінгу. Як наслідок, пройдена дистанція в тесті шестихвилинної ходьби збільшилась в середньому на 39 метрів ( $P < 0,001$ ; основна кінцева точка), а середня різниця показників легеневого судинного опору, визначена за методом найменших квадратів, становила 246 дін.см.с<sup>-5</sup> ( $P < 0,001$ ; вторинна кінцева точка); при цьому час до клінічного погіршення залишився незмінним.<sup>411</sup> Ріоцигуат затверджений для застосування при лікуванні дорослих зі стійкою чи рецидивуючою ХТЕЛГ, які пройшли оперативне лікування, або пацієнтів, які мають неоперабельну ХТЕЛГ, з метою покращення здатності переносити фізичні навантаження та підвищення функціонального класу за ВООЗ. Використання препаратів, затверджених для лікування ЛАГ, не за показаннями або застосування ріоцигуату для підготовки до легеневої ендартеректомії у пацієнтів, які мають високий ризик внаслідок незадовільних показників гемодинаміки, на цей час не виправдане.

**Коментар робочої групи:**

Станом на 01.11.2016 Бозентан не зареєстрований в Україні як лікарський засіб.

**Рекомендації у випадку хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії**

| Рекомендації   | Клас <sup>a</sup> | Рівень <sup>b</sup> | Посилання <sup>c</sup> |
|--|-------------------|---------------------|------------------------|
| У пацієнтів, які вижили після ТЕЛА і які мають стійку задишку, слід розглянути можливість проведення діагностичної оцінки на наявність ХТЕЛГ.  | IIa               | C                   |                        |
| Згідно зі встановленою зараз практикою, не рекомендується проводити скринінг на ХТЕЛГ у хворих, які вижили після ТЕЛА, які не мають відповідних симптомів.   | III               | C                   | 414                    |
| Рекомендується оцінку операбельності та прийняття рішень стосовно застосування інших терапевтичних стратегій у всіх пацієнтів з ХТЕЛГ здійснювати багатопрофільними групами експертів.   | I                 | C                   | 381                    |
| У всіх пацієнтів з ХТЕЛГ рекомендується застосовувати довільну антикоагуляцію.   | I                 | C                   | 391, 398, 403, 412     |
| Хірургічна легенева ендартеректомія показана пацієнтам з ХТЕЛГ.  | I                 | C                   | 412                    |
| Рекомендується застосовувати ріоцигуат у пацієнтів з симптомами захворювання, які визнані неоперабельними з приводу ХТЕЛГ за рішенням групи з лікування ХТЕЛГ, до якої входив принаймні один хірург з досвідом проведення легеневої ендартеректомії, або у пацієнтів, які мають стійку/рецидивуючу ХТЕЛГ після хірургічного лікування. | I                 | B                   | 411, 412               |
| Застосування препаратів, схвалених для лікування ЛАГ, не за показаннями може розглядатись у пацієнтів, які мають симптоми захворювання і були визнані неоперабельними з приводу ХТЕЛГ за рішенням групи з лікування ХТЕЛГ, до якої входив принаймні один хірург з досвідом проведення легеневої ендартеректомії.                       | IIb               | B                   | 412                    |

<sup>a</sup> Клас рекомендацій.

<sup>b</sup> Рівень доказовості.

<sup>c</sup> Посилання.

**8. Специфічні проблеми****8.1 Вагітність**

Тромбоемболія легеневої артерії є основною причиною материнської смертності під час вагітності в розвинених країнах.<sup>415</sup> Ризик розвитку ТЕЛА є вищим у післяпологовий період, особливо після кесаревого розтину. Рекомендації щодо лікування пацієнтів з венозною тромбоемболією під час вагітності включені до Настанов ESC 2011 року стосовно лікування серцево-судинних захворювань під час вагітності.<sup>416</sup> Положення цього пункту відповідають зазначеному в згаданих настановах.

За клінічними проявами ТЕЛА у вагітних нічим не відрізняється від інших груп пацієнтів, однак, оскільки вагітні жінки часто скаржаться на задишку, цей симптом слід інтерпретувати з обережністю. Забір артеріальної крові слід проводити у вертикальному положенні, оскільки в третьому семестрі вагітності показник парціального тиску кисню в артеріальній крові може знижуватись в разі його вимірювання в положенні лежачи. Дані про валідність правил клінічного прогнозування ТЕЛА під час вагітності відсутні, проте, в

нещодавно проведеної серії ретроспективних досліджень за участі 125 вагітних жінок, яким було проведено КТ-ангіографію, у жодної пацієнтки з початковим показником менше 6 балів за шкалою Уеллса не було виявлено ТЕЛА.<sup>417</sup> Ці дані потребують підтвердження шляхом проведення розгорнутих проспективних досліджень.

**Коментар робочої групи:**

*Вагітність створює передумови для ТГВ і ТЕЛА через цілком фізіологічні зміни, що відбуваються в організмі жінки. В усіх вагітних, а також у жінок, які планують вагітність, мають бути оцінені чинники ризику ВТЕ. На підставі такої оцінки вагітних слід поділяти на три групи – високого, помірного і низького ризику ВТЕ (RCOG, 2015), і провадити відповідні профілактичні заходи. Адекватна оцінка ступеня ризику є основною стратегією попередження ТЕЛА у вагітних і породілей.*

8.1.1 Діагностика тромбоемболії легеневої артерії під час вагітності

При проведенні діагностики під час вагітності з приводу підозрюваної ТЕЛА, питання про вплив на плід іонізуючої радіації викликає занепокоєння, однак ця проблема відступає перед можливістю не помітити потенційно небезпечне для життя захворювання. Це, зокрема, стосується вагітних жінок з підозрою на ТЕЛА високого ступеня ризику. Крім цього, помилково встановлений діагноз ТЕЛА являє собою не меншу небезпеку для вагітної жінки, оскільки наражає матір і плід на необґрунтовані ризики, пов'язані з лікуванням антикоагулянтами, і впливає на строки пологів, подальшу контрацепцію та профілактику тромбозу під час наступних вагітностей. У зв'язку з цим необхідно забезпечити точність діагностики.

Ефективність тесту на D-димери під час вагітності є спірним питанням. Нормальний показник D-димеру має таку саму значимість для виключення діагнозу ТЕЛА у вагітних жінок, як і у інших пацієнтів з підозрами та ТЕЛА, проте, є рідкісним явищем, оскільки концентрація D-димеру в плазмі крові під час вагітності підвищується з фізіологічних причин.<sup>127,418</sup> За результатами дослідження вагітних жінок з підозрами на ТГВ реакція аглютинації виключає захворювання у 55% випадків із 100% з прогностичною значимістю негативного результату.<sup>418</sup> Під час того ж дослідження було здійснено спроби визначити вищі межові показники для кількох поширених тестів на D-димери, які б застосовувались під час вагітності.<sup>419</sup> Такі межові показники потребують проспективної валідації, і тим часом для виключення ТЕЛА під час вагітності продовжують застосовуватися стандартні граничні показники D-димеру. Якщо результати тесту на D-димери не відповідають нормі, можливе проведення додаткової діагностики, зокрема КУСГ нижньої кінцівки, оскільки ТГВ проксимальних відділів є обов'язковим показанням для здійснення антикоагуляційної терапії та усуває необхідність в рентгенологічному дослідженні грудної клітини. Якщо результати ультрасонографії є негативними, необхідно провести додаткові діагностичні дослідження.

Дози опромінення плоду під час проведення різних діагностичних процедур наведені в *Таблиці 14*. Межовий показник, перевищення якого пов'язується з небезпекою завдання шкоди плоду, дорівнює 50 мЗв (50 000 мкГр),<sup>420</sup>. Дози опромінення під час проведення всіх рентгенологічних процедур є значно нижчими за ці показники; тим не менш, за можливості, слід віддавати перевагу сцинтиграфії легень порівняно з КТ, оскільки вона дозволяє уникнути високих доз опромінення жіночих грудей, яким супроводжується КТ-ангіографія, та, відповідно, невеликого, проте, все ж суттєвого підвищення довічного ризику розвитку раку грудей.<sup>421</sup> Як правило, немає необхідності в проведенні вентиляційної фази дослідження, якщо показники рентгенографії грудної клітки знаходяться в межах норми, що усуває необхідність в додатковому опроміненні. Діагностична ефективність сцинтиграфії становить приблизно 80%, при цьому у 70% пацієнтів результати дослідження показали нормальну перфузію, а у 5–10% пацієнтів було виявлено високу ймовірність захворювання.<sup>422–428</sup> Це свідчить про не меншу ефективність застосування зазначеного методу діагностики в згаданій популяції, ніж ефективність КТ,

оскільки при проведенні останнього дослідження під час вагітності частка непереконливих КТ-сканограм є вищою.<sup>425</sup> Нормальні результати перфузійної сцинтиграфії та негативні результати КТ є в однаковій мірі надійними підставами для виключення наявності ТЕЛА від час вагітності, що підтверджується серією ретроспективних досліджень.<sup>427,429</sup>

Традиційна ангиографія легень супроводжується значно більшими дозами опромінення плоду (2,2-3,7 мЗв), тому її слід уникати під час вагітності.<sup>420</sup>

**Таблиця 14. Розрахункові дози опромінення під час проведення процедур діагностики ТЕЛА (за матеріалами Vajc *et al.* (2009 рік)<sup>430</sup> та Chunilal *et al.* (2009 рік)<sup>431</sup>.**

| Дослідження   | Розрахункова доза опромінення плоду (мЗв) | Розрахункова доза опромінення тканини молочної залози вагітної жінки |
|---|---|--|
| Рентгенографія грудної клітки   | <0,01                                     | 0,01   |
| Перфузійна сцинтиграфія легень з альбуміном, міченим технецієм-99m<br>Низька доза: 40 МБк<br>Висока доза: 200 МБк | 0,11-0,20<br>0,20-0,60                    | 0,28-0,50<br>1,20  |
| Вентиляційна сцинтиграфія легень  | 0,10-0,30                                 | <0,01  |
| Комп'ютерна томографічна ангиографія  | 0,24-0,66                                 | 10-70  |

мЗв = мілізіверт.

#### **Коментар робочої групи:**

Оскільки Д-димер істотно підвищується під час вагітності, а нормативи цього показника для різних термінів дотепер не встановлені, безперечно діагностичну цінність має лише його відсутність. Проте, це, природно, трапляється дуже рідко, тому за наявності клінічних ознак ТЕЛА необхідно вдаватися до усіх описаних у постанові інструментальних методів, аби вірогідно встановити діагноз. В Україні не усюди доступними є сцинтиграфія легень, КТ-ангиографія і, навіть, компресійне ультразвукове дослідження.

Хочемо звернути увагу, що у нормативних документах МОЗ України, вітчизняних підручниках і довідниках вагітність незмінно фігурує у переліку протипоказань до сцинтиграфії та комп'ютерної томографії. Проте, у разі підозри на ТЕЛА користь своєчасно встановленого діагнозу безумовно і значно перевищує потенційний ризик для плода. Тим більше, що дози опромінення, які може отримати утробна дитина, навіть під час найбільш високо дозованого КТ-дослідження, у 70 разів менші за реально небезпечні. Щодо опромінення молочних залоз та відповідного збільшення по життєвого ризику раку молочних залоз, то воно таке саме, як і поза вагітністю. Отже, встановлення чи спростування діагнозу ТЕЛА у вагітної чи породіллі є найважливішим завданням, для реалізації якого використовують усі необхідні для цього методи, починаючи з менш потенційно небезпечних.

#### **8.1.2 Лікування тромбоемболії легеневої артерії під час вагітності**

Основним методом лікування ТЕЛА під час вагітності є антикоагуляція із застосуванням гепарину, оскільки гепарин не проникає через плаценту і не виявляється в материнському молоці в значних кількостях. Зростаючий досвід застосування цього методу свідчить, що НМГ є безпечними під час вагітності,<sup>432-435</sup> а їх використання було схвалено в кількох доповідях.<sup>436,437</sup> Доза НМГ для лікування визначається на основі маси тіла. У жінок з критичними показниками маси тіла або нирковою недостатністю може бути необхідно коригування доз згідно з даними моніторингу анти-Ха активності, проте проведення постійного моніторингу, як правило, є недоцільним.<sup>279,436,437</sup> Нефракційований гепарин не протипоказаний під час вагітності, проте, вимагає контролю АЧТЧ і може бути причиною розвитку остеопорозу у разі застосування протягом тривалого часу. З огляду на

відсутність даних, призначення фондапаринуксу під час вагітності не рекомендується. АВК проникають через плаценту та згідно з підтвердженими даними можуть викликати ембріопатію в першому триместрі вагітності. Застосування АВК в третьому триместрі може викликати геморагії у плоду і новонароджених та відшарування плаценти. Призначення варфарину під час вагітності може спричиняти аномалії центральної нервової системи. Застосування нових пероральних антикоагулянтів у вагітних протипоказане.

Процес ведення пологів та самі пологи вимагають особливої уваги. Епідуральна анестезія протипоказана як мінімум протягом 12-ти годин після останнього застосування НМГ. Лікування можна відновити через 12-24 години після видалення епідурального катетера. Рекомендується забезпечити тісну співпрацю між акушером, анестезіологом та особистим лікарем.

Після пологів введення гепарину можна замінити на прийом АВК. Антикоагуляційна терапія має здійснюватися принаймні протягом шести тижнів після пологів, при цьому мінімальний загальний термін лікування повинен становити три місяці. АВК можуть призначатися в період годування груддю.

Опубліковані дані для 28 вагітних жінок, яким вводилися тромболітичні речовини – в основному rtPA з дозуванням 100 мг протягом 2-х годин – свідчать, що ризики розвитку ускладнень у вагітних є аналогічними ризикам у невагітних жінок.<sup>438</sup> За винятком критичних випадків, тромболітична терапія в перипологовий період не проводиться.

#### **Коментар робочої групи:**

*НМГ є препаратами вибору у вагітних і породілль. Певний час тому вважалося, що у разі ТЕЛІА починати лікування слід з не фракціонованого гепарину, проте зараз і у цьому випадку рекомендовано застосовувати НМГ у лікувальних дозах.*

*В Україні натепер зареєстровано чотири препарати з групи НМГ – беміпарин, дальтепарин, еноксапарин і надропарин. Найбільший досвід використання в акушерстві мають еноксапарин і дальтепарин, ці препарати рекомендовані усіма без виключення міжнародними та національними гайдлайнами, що стосуються ВТЕ у вагітних. Надропарин рекомендовано документами Американського коледжу торо кальних спеціалістів (АССР, 2012) та Канадського товариства акушерів-гінекологів (CSOG, 2014). Щодо застосування деміпарину у вагітних на сьогодні є лише окремі публікації.*

*Поки невідомо, чи проникає через плаценту фондапаринукс, тому його призначення вагітній є припустимим лише у випадках, коли неможливо використати НМГ. Обмежений досвід застосування фондапаринукса в акушерстві не виявив негативної дії на плід.*

*Тривалий період лікарі уникали тромболітичної терапії в акушерстві. Тепер її практикують під час вагітності до 36 тижнів та за відсутності клінічних ознак загрозливого переривання вагітності чи загрозливих передчасних родів. Істотної шкоди тромболілізу для плода у зазначені терміни не встановлено.*

*Заборона застосування тромболітичної терапії у пізні терміни вагітності та в післяпологовому періоді обумовлено високим ризиком масивної маткової кровотечі*

#### **Рекомендації у випадку тромбоемболії легеневої артерії у вагітних**

| <b>Рекомендації</b>  | <b>Клас<sup>a</sup></b> | <b>Рівень<sup>b</sup></b> | <b>Посилання<sup>c</sup></b> |
|--|-------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Підозри на ТЕЛІА в період вагітності є підставою для проведення стандартної діагностики з використанням затверджених методів.  | I                       | C                         |                              |
| Рекомендується проведення тесту на D-димери для уникнення зайвого опромінення, оскільки негативний результат має таку саму клінічну значимість, як і у невагітних пацієнтів. | IIb                     | C                         | 418,419                      |
| Рекомендується проведення компресійної ультрасонографії вен для уникнення зайвого  | IIb                     | C                         |                              |

|  |     |   |         |
|--|-----|---|---------|
| опромінення, оскільки наявність проксимального ТГВ підтверджує діагноз ТЕЛА.   |     |   |         |
| Рекомендується проведення перфузійної сцинтиграфії для виключення підозри на ТЕЛА у вагітних жінок, у яких за результатами рентгенографії не було виявлено відхилень від норми | ІІb | С |         |
| Рекомендується проведення КТ-ангіографії у разі виявлення відхилення від норми за результатами рентгенографії або за неможливості здійснення сцинтиграфії легень               | ІІa | С |         |
| Для лікування під час вагітності за відсутності шоку чи гіпотензії рекомендується застосування НМГ, доза якого визначається на підставі ваги пацієнтів.                        | І   | В | 432,433 |

<sup>a</sup> Клас рекомендацій.

<sup>b</sup> Рівень доказовості.

<sup>c</sup> Посилання.

## 8.2 Тромбоемболія легеневої артерії і злоякісні новоутворення

Сукупний ризик розвитку венозної тромбоемболії у онкологічних хворих в чотири рази вищий, ніж в загальній популяції.<sup>8</sup> Незважаючи на те, що найбільше абсолютне число епізодів ВТЕ відмічено у пацієнтів зі злоякісними пухлинами легень, товстої кишки та простати, найвищий відносний ризик розвитку ВТЕ спостерігається при множинній мієломі, раку мозку та підшлункової залози (збільшення відповідно у 46, 20 і 16 разів в порівнянні з контрольною групою).<sup>439</sup> Рак шлунку, сечового міхура, матки, нирок та легень в стадії метастазування також пов'язуються з високою частотою розвитку ВТЕ.<sup>17</sup>

Скоригований коефіцієнт ризику розвитку ВТЕ у пацієнтів, які отримують хіміотерапію, є в шість разів вищим, ніж в популяції здорових суб'єктів.<sup>8</sup> Незважаючи на це, не рекомендується проводити в рутинній практиці профілактичну антикоагуляцію протягом періоду амбулаторної протиракової хіміотерапії, крім випадків застосування режимів на базі талідоміду або леналідоміду для лікування множинної мієломи.<sup>440,441</sup> НМГ або АВК не ефективні для попередження тромбозу у онкологічних хворих, що розвивається внаслідок використання постійних центральних венозних катетерів.<sup>441</sup>

Ризик ВТЕ протягом перших 6 тижнів після операції з приводу раку є в понад 90 разів вищим, ніж у здорових суб'єктів з контрольної групи і поступається лише ризику ВТЕ після операцій по заміні кульшового або колінного суглобів. Слід зазначити, що ризик ВТЕ після хірургічних втручань з приводу раку залишається підвищеним (майже в 30 разів) у період від четвертого до дванадцятого місяця після операції.<sup>442</sup> Зважаючи на це, має бути забезпечений постійний нагляд за станом пацієнта, оскільки рекомендовані профілактичні антикоагуляційні заходи охоплюють тільки перші 30 днів після оперативного втручання.

### 8.2.1 Діагностика тромбоемболії легеневої артерії у хворих на злоякісні новоутворення

Наявність злоякісних утворень враховується при оцінці клінічної вірогідності ТЕЛА (див. п. 3). Негативні результати тесту на D-димери мають таку саму прогностичну значимість, як і у пацієнтів без онкологічних захворювань. З іншого боку, у багатьох онкохворих спостерігається неспецифічне підвищення рівня D-димеру. В одному дослідженні підвищення межового значення D-димеру до 700 мкг/л або застосування диференційованих за віком межових значень дозволило збільшити частку онкологічних пацієнтів, у яких можна було виключити наявність ТЕЛА, з 8,4% до 13% і 12%, відповідно. Кількість хибно негативних висновків виявилась прийнятною.<sup>443</sup> Надійність цієї методики вимагає подальшої перевірки.



Широке застосування КТ сканерів привело до збільшення кількості випадково виявленої безсимптомної ТЕЛА у онкологічних хворих.<sup>444</sup> Значимість таких результатів, зокрема, якщо ТЕЛА обмежується сегментарним або субсегментарним рівнем, не встановлено, однак, зважаючи на високий ризик несприятливих наслідків, відмічених в неконтрольованих дослідженнях,<sup>445-449</sup> терапевтичні стратегії, рекомендовані до використання при симптомній ТЕЛА, також можна розглядати як варіант лікування в разі випадково виявленої ТЕЛА у онкологічних хворих.

### 8.2.2 Прогноз тромбоемболії легеневої артерії у хворих на злоякісні новоутворення

Наявність онкологічного захворювання є фактором ризику несприятливого результату в разі гострої ТЕЛА. В ході багатовимірного аналізу даних 570 пацієнтів з ТЕЛА встановлено, що на тлі злоякісного новоутворення втричі зростають ризик смерті протягом 30-денного періоду, шоку та рецидиву ТЕЛА.<sup>257</sup> За даними реєстру RIETE у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та без таких смертність з будь-яких причин протягом трьох місяців становить, відповідно, 26,4% і 4,6% ( $P < 0,001$ ). У понад 35 000 пацієнтів з ВТЕ рак виявився найпотужнішим самостійним фактором ризику смертності як з будь-яких причин, так і пов'язаної з ТЕЛА.<sup>20</sup> Найгірший результат зумовлений підвищенням ризику кровотеч під час проведення антикоагуляційної терапії та високою частотою рецидивів ВТЕ.<sup>450-454</sup>

Оцінка ризику рецидивів ТЕЛА у онкологічних хворих проводилась в останньому когортному дослідженні на 543 пацієнтах, а її достовірність перевірялась в незалежному дослідженні за участі 819 пацієнтів.<sup>453</sup> Запропонована шкала прогнозування ризику рецидивів включала наявність раку молочної залози (мінус 1 бал), стадія I або II за класифікацією TNM (мінус 1 бал), жіноча стать, наявність раку легень та ВТЕ в анамнезі (плюс 1 бал за кожним критерієм). Пацієнти, які набрали  $\leq 0$  балів, мали низький ( $\leq 4,5\%$ ) ризик рецидивів ВТЕ, а хворі, які набрали  $> 1$  балу – високий.<sup>453</sup> Ця шкала може бути корисною при прийнятті рішень в кожному окремому питанні щодо тривалості антикоагуляційної терапії.

### 8.2.3 Лікування тромбоемболії легеневої артерії у хворих на злоякісні новоутворення

При підборі методу антикоагуляції у пацієнтів з онкологічними захворюваннями та гострою ТЕЛА, слід розглянути питання про застосування НМГ (крім випадків ТЕЛА високої ймовірності) як терапії першої лінії в гострій фазі з наступним продовженням лікування протягом 3-6 місяців. Однак ця стратегія розроблена переважно за результатами одного дослідження, в якому спостерігалось 50% зниження частоти рецидивів ВТЕ без підвищення геморагічних ризиків, на відміну від більш раннього переведення з гепарину на АВК.<sup>376,377</sup> Дані щодо лікування ТЕЛА, пов'язаної з онкологічними захворюваннями, за допомогою фондапаринуксу та нових пероральних антикоагулянтів є обмеженими.

Систематична антикоагуляція може включати продовження застосування НМГ, перехід на АВК або відміну антикоагулянтів. Рішення повинне прийматись в кожному окремому випадку з урахуванням успішності протиракової терапії, розрахованого ризику рецидивів ВТЕ, геморагічного ризику та вибору пацієнта. Доцільно проводити періодичну переоцінку співвідношення «користь-ризик» систематичної антикоагуляційної терапії.

Лікування рецидивів ВТЕ у онкохворих, які отримують АВК або НМГ, можна проводити шляхом переходу на вищу дозволена дозу НМГ або за допомогою установки кава-фільтрів.<sup>455</sup> Питання про встановлення венозних фільтрів слід розглядати при неможливості проведення антикоагуляції внаслідок кровотеч, однак ризик тромбозу фільтра при відсутній антикоагуляції у хворих на рак може бути особливо високим. В нещодавно проведеному проспективному рандомізованому дослідженні за участі онкологічних хворих з ТГВ або ТЕЛА, клінічних переваг від встановлення кава-фільтру на додаток до антикоагуляційної терапії фондапаринуксом не виявлено.<sup>456</sup>

### 8.2.4 Безсимптомний рак, що проявляється як неспровокована тромбоемболія легеневої артерії

У майже 10% пацієнтів з неспровокованою ТЕЛА впродовж наступних 5-10 років виявляється рак, при цьому більшість випадків проявляються протягом перших 1-2 років після діагностики ТЕЛА.<sup>457</sup> Нещодавно Sorensen та співавтори встановили, що частота розвитку онкологічних захворювань після неспровокованої ВТЕ та після ВТЕ, спровокованої хірургічним втручанням, є однаково високою й перевищує показники частоти після посттравматичної ВТЕ.<sup>458</sup> Свідчення, які б підтверджували доцільність проведення скринінгу на наявність прихованого раку після неспровокованої ВТЕ є непереконливими. Автор Di Nisio з колегами рекомендують у таких пацієнтів застосовувати, як найбільш ефективний та найменш шкідливий метод скринінгу, КТ органів тазу та черевної порожнини в комбінації з мамографією й цитологічним дослідженням мокроти.<sup>459</sup> Однак при порівнянні результатів цієї розширеної стратегії скринінгу з даними базових клінічних оцінок не було виявлено жодних переваг щодо показника 5-ти річного виживання.<sup>460</sup> Тому процедура виявлення прихованого раку після епізоду ВТЕ може обмежуватись ретельним вивченням анамнезу, проведенням фізичного огляду, виконанням базових лабораторних тестів та рентгенографії грудної клітини.<sup>461,462</sup>

### Рекомендації у випадку тромбоемболії легеневої артерії на тлі злоякісних новоутворень

| Рекомендації  | Клас <sup>a</sup> | Рівень <sup>b</sup> | Посилання <sup>c</sup> |
|---|-------------------|---------------------|------------------------|
| Виявлена випадково ТЕЛА у хворих на злоякісні новоутворення повинна лікуватись так само, як і симптомна ТЕЛА.   | IIa               | C                   | 447-449, 463           |
| Негативні результати тесту на D-димери мають таке саме негативне діагностичне значення, як і у пацієнтів, які не мають онкологічних захворювань.  | IIa               | B                   | 98, 443                |
| У пацієнтів з ТЕЛА та онкологічними захворюваннями слід розглянути можливість застосування підшкірно НМГ в дозі, розрахованій виходячи з маси тіла, протягом перших 3-6 місяців.                        | IIa               | B                   | 278, 376, 377          |
| У пацієнтів з ТЕЛА та онкологічними захворюваннями слід розглянути можливість застосування розширеної антикоагуляції (тривалістю понад 3-6 місяців) протягом невизначеного часу або довилікування раку. | IIa               | C                   |                        |

НМГ = низькомолекулярний гепарин; ТЕЛА = тромбоемболія легеневої артерії.

<sup>a</sup> Клас рекомендацій.

<sup>b</sup> Рівень доказовості.

<sup>c</sup> Посилання.

### 8.3 Нетромботична легенева емболія

Нетромботичну емболізацію можуть спричинити різні типи клітин, в тому числі жирові, кровотворні, амніотичні, трофобластні та пухлинні клітини. Крім цього, бактерії, гриби, паразити, сторонні тіла та газ можуть викликати ТЕЛА. Симптоми дуже подібні до тих, що спостерігаються при гострій ВТЕ і включають задишку, тахікардію, біль в грудях, кашель, а іноді кровохаркання, ціаноз та синкопальний стан.

Постановка діагнозу нетромботичної ТЕЛА може виявитись досить складним завданням.<sup>464</sup> Якщо причиною емболії є малі за розміром частки, мікроемболи не візуалізуються на КТ. Було представлено огляд типових результатів візуалізаційних обстежень при різних типах нетромботичної ТЕЛА.<sup>465</sup> Зважаючи на те, що це

захворювання зустрічається рідко, клінічний досвід є обмеженим і переважно виходить з даних досліджень невеликих серій випадків.

### 8.3.1 Септична емболія

Септична емболія легеневого кровотоку є досить рідкісним клінічним явищем, виникнення якого переважно зумовлене правостороннім ендокардитом. До факторів ризику належать зловживання внутрішньовенними ін'єкціями та застосування постійних інфікованих катетерів або електродів кардіостимулятора. Серед інших причин також септичний тромбофлебіт, викликаний вогнищами в мигдаликах, передній ділянці ший, ділянці щелеп та тазу. Діагностика базується на визначенні джерела септичної емболії, позитивних результатах посіву крові та рентгенографії грудної клітини або КТ з урахуванням клінічної ситуації. Незважаючи на те, що золотистий стафілокок (*Staphylococcus aureus*) є найпоширенішим бактеріальним патогеном, збільшення кількості пацієнтів з ослабленим імунітетом, а також хворих з постійними катетерами та судинними протезами викликало зростання частоти випадків септичної емболії, викликаних анаеробними грам-позитивними та грам-негативними бактеріями, бактерієподібними мікроорганізмами та грибами.<sup>466</sup> Має бути проведене специфічне лікування, спрямоване на знищення бактеріального чи грибкового патогену.

### 8.3.2 Емболія легеневої артерії сторонніми тілами

Поширення застосування в сучасній медицині інтервенційних технологій викликало різке зростання частоти емболії легеневої артерії сторонніми тілами.<sup>467</sup> До таких сторонніх тіл належать силікон, уламки катетерів, провідників, кава-фільтрів, спіралей для емболізації та компоненти ендovasкулярних стентів. За можливості, проводять видалення внутрішньосудинних сторонніх тіл, оскільки вони можуть викликати подальший тромбоз і сепсис.

### 8.3.3 Жирова емболія

Жирова емболія зустрічається майже у всіх пацієнтів з переломами кісток тазу або трубчастих кісток, а також у хворих, які проходять процедуру внутрішньокісткового остеосинтезу або яким встановлюють протез колінного та стегнового суглобів, проте може розвиватись також при інфузії ліпідів та пропофолу, проведенні внутрішньокісткових інфузій, заборі кісткового мозку для аналізу та при серповидно-клітинній анемії, жировій дистрофії печінки, панкреатиті й після ліпосакції. Респіраторні симптоми зумовлені не тільки судинною обструкцією, але й вивільненням речовин, що стимулюють каскад запалення; це може пояснити розвиток у деяких пацієнтів з жировою емболією синдрому гострої дихальної недостатності.<sup>468</sup>

Класична тріада жирової емболії характеризується зміною психічного стану, розладами дихання та петехіальним сипом, що зазвичай виникають через 12-36 годин після травми. Жирові частки можуть виявлятися в крові, сечі, мокротинні, бронхоальвеолярних виділеннях та спинномозковій рідині.<sup>469</sup> В більшості випадків захворювання вирізняється механізмом самообмеження. Лікування підтримуюче. Незважаючи на повідомлення про успішне застосування високих доз метилпреднізолону у людей та позитивний вплив використання форболміростатацетату й сивелестату у тварин, свідчення на підтвердження того, що ці препарати змінюють перебіг захворювання, відсутні.<sup>470</sup>

### 8.3.4 Повітряна емболія

Незважаючи на те, що повітряна емболія може виникати як у венозному, так і в артеріальному руслі, частіше зустрічаються венозні емболи. Венозна повітряна емболія часто є ятрогенним ускладненням, що розвивається внаслідок маніпуляцій з катетером центральних вен або катетерами для гемодіалізу. Летальний об'єм внутрішньосудинного газу після ін'єкції складає у дорослих від 100 до 500 мл.<sup>471</sup> До основних наслідків венозної

повітряної емболії належать обструкція вихідного відділу правого шлуночка або легеневих артеріол сумішшю пухирців повітря та фібрину. Хоча діагноз може бути поставлений за даними рентгенографії або Ехо-КГ, найбільш чутливим діагностичним дослідженням вважається КТ сканування, що дозволяє отримати специфічне зображення ущільнень округлої чи симетричної форми з вентральною локалізацією у пацієнта в положенні лежачи на спині.<sup>465</sup> Лікування включає гемодинамічну підтримку, попередження подальшого надходження газу та зменшення його обсягів. З метою профілактики обструкції вихідного відділу правого шлуночка скупчення повітря пацієнт повинен перебувати в положенні лежачи на лівому боці.<sup>472</sup> При великих об'ємах повітря в центральних судинах буває виправданим проведення аспірації за допомогою катетеру центральних вен. Застосування майже 100% кисню може знизити розмір пухирців шляхом встановлення градієнту дифузії, що сприяє виведенню газу.<sup>471</sup>

### 8.3.5 Емболія амніотичною рідиною

Емболія амніотичною рідиною – рідкісне, проте катастрофічне ускладнення, що виникає виключно під час вагітності. Приблизна частота, визначена в ході ідентифікації підтверджених випадків, становить від 1,9 до 2,5 випадків на 100 000 вагітностей.<sup>473</sup> Найбільш ймовірно, що механізм цього явища полягає в потраплянні амніотичної рідини в маткові вени під час нормального перебігу вагітності або при порушенні цілісності плаценти внаслідок операцій чи травм. Як результат, відбувається обструкція легеневих судин групами клітин або меконієм та розвивається запальна реакція внаслідок вивільнення активних метаболітів. У більшості пацієнтів спостерігаються судоми. У деяких хворих з подальшим розвитком захворювання діагностується набряк легень та синдром гострої дихальної недостатності. Рівень смертності є досить високим і сягає 21%, про що також свідчать дані останніх когортних досліджень.<sup>473</sup> Лікування підтримує.

### 8.3.6 Пухлинна емболія

Емболія легеневих судин пухлинними клітинами зустрічається в 26% аутопсій пацієнтів з солідними пухлинами, проте за життя ідентифікується досить рідко.<sup>474</sup> Карцинома передміхурової залози, органів травної системи, печінки та молочних залоз є найпоширенішими джерелами розвитку цього процесу. Рентгенологічна картина пухлинної мікроемболії може імітувати численні легеневі хвороби, в тому числі пневмонію, туберкульоз та інтерстиціальне захворювання легень, тоді як макроемболія не відрізняється від ВТЕ. Лікування має бути спрямоване на боротьбу з основним злоякісним новоутворенням.

## 9. Додаток

Національні європейські товариства кардіологів ESC, які взяли активну участь у процесі перевірки Настанови ESC 2014 р. щодо діагностики та лікування гострої тромбоемболії легеневої артерії:

**Austria** – Австрійське товариство кардіології (Austrian Society of Cardiology), Ніка Скоро-Сайєр (Nika Skoro-Sajer); **Азербайджан** – Азербайджанське товариство кардіології (Azerbaijan Society of Cardiology), Руслан Наяфов (Ruslan Najafov); **Білорусь** – Білоруське наукове товариство кардіологів (Belorussian Scientific Society of Cardiologists), Світлана Суджаєва (Svetlana Sudzhaeva); **Бельгія** – Бельгійське товариство кардіологів, Мішель де Пау (Michel De Pauw); **Боснія і Герцеговина** – Асоціація кардіологів Боснії і Герцеговини, Фахір Баракович (Fahir Baraković); **Болгарія** – Болгарське товариство кардіологів, Марія Токмакова (Maria Tokmakova); **Хорватія** – Хорватське товариство кардіологів, Боско Скорік (Bosko Skoric); **Чеська Республіка** – Чеське товариство кардіологів, Річард Рокита (Richard Rokyta); **Данія** – Датське товариство кардіології, Мортен Лок Хансен (Morten Lock Hansen); **Естонія** – Естонське товариство кардіології, Март Елмет (Märt Elmet); **Фінляндія** – Фінське товариство кардіологів, Велі-Пекка Харджола (Veli-Pekka Harjola); **Франція** – Французьке товариство кардіології, Гай Меєр (Guy Meyer); Грузія – Грузинське товариство кардіології, Арчіл Чукхурідзе (Archil Chukhrukidze); **Німеччина** – Німецьке товариство кардіологів, Стефан Розенкранц (Stephan Rosenkranz); **Греція** – Грецька кардіологічне товариство (Hellenic Cardiological Society), Арістідес Андрулакис (Aristides Androulakis); **Угорщина** – Угорське товариство кардіології, Тамас Форстер (Tamás Forster); **Італія** – Італійська федерація кардіології (Italian Federation of Cardiology), Франческо Феделе (Francesco Fedele); **Киргизстан** – Киргизське товариство кардіології, Талан Сооронбаєв (Talant Sooronbaev); **Латвія** – Латвійське товариство кардіології, Аїя Мака (Aija Masa); **Литва** – Литовська товариство кардіології, Егле Еремінієне (Egle Ereminiene); **Мальта** – Мальтійське товариство кардіологів, Йозеф Мікалlef (Josef Micallef); **Норвегія** – Норвезьке товариство кардіології, Арне Андреасен (Arne Andreassen); **Польща** – Польське товариство кардіологів, Маркін Курзуна (Marcin Kurzyna); **Португалія** – Португальське товариство кардіології, Даніель Феррейра (Daniel Ferreira); **Румунія** – Румунське товариство кардіології, Антоніу Октавіан Петріс (Antoniu Octavian Petris); **Росія** – Російське товариство кардіології, Сергій Дземешкевіч; **Сербія** – Кардіологічне товариство Сербії, Міліка Асанін (Milika Asanin); **Словаччина** – Словацьке товариство кардіології, Івета Сімкова (Iveta Simkova); **Іспанія** – Іспанське товариство кардіології, Мануель Ангуїта (Manuel Anguita); **Швеція** – Шведське товариство кардіології, Крістіна Хрістерссон (Christina Christersson); **Колишня Югославська Республіка Македонія** – Товариство кардіології Колишньої Югославської Республіки Македонія (Macedonian FYR Society of Cardiology), Нела Костова (Nela Kostova); **Туніс** – Туніське товариство кардіології і серцево-судинної хірургії, Хеді Баккар (Hedi Baccar); **Туреччина** – Турецьке товариство кардіології, Лейла Еліф Саде (Leyla Elif Sade); **Україна** – Українська асоціація кардіологів, Олександр Пархоменко; **Сполучене Королівство Великої Британії та Північної Ірландії** – Британське серцево-судинне товариство, Йоанна Пепке-Заба (Joanna Perke-Zaba).

Текст СМЕ «Настанов ESC 2014 р. щодо діагностики та лікування гострої емболії легеневої артерії» затверджено Європейською радою з акредитації в кардіології (ЕВАС). ЕВАС працює згідно зі стандартами якості, встановленими Європейською радою з акредитації щодо підвищення кваліфікації медичних працівників (ЕАССМЕ), організацією медичних спеціалістів Європейського Союзу (UEMS). Згідно з Настановами ЕВАС/ЕАССМЕ всі автори, які беруть участь в цій програмі, повідомили інформацію, що може бути джерелом виникнення конфліктів інтересів та підставою для викривлення даних, наведених у цій статті. Організаційний комітет несе відповідальність за забезпечення повідомлення учасників про всі можливі конфлікти інтересів до початку курсу підвищення кваліфікації (СМЕ). Питання СМЕ щодо цієї статті розміщені на сайті: Європейський журнал серця <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> та Європейського товариства кардіології <http://www.escardio.org/guidelines>.

## Література

1. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370–372.
2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JJ, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.
3. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010;138(6):1432–1440.
4. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schaifers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischinig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetko W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(2):325–331.
5. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Goldsmith K, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):332–338.
6. Fanikos J, Piazza G, Zayaruzny M, Goldhaber SZ. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;102(4):688–693.
7. Stein PD, Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995;108(4):978–981.
8. Heit JA III, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):809–815.
9. Anderson FA Jr., Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I9–I16.
10. Biss TT, Brandão LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol* 2008;142(5):808–818.
11. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D, Grant R, Israels S, Jardine L, Luke B, Massicotte P, Silva M. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83(5):1251–1257.
12. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145(4): 563–565.
13. van Ommen CH, Heijboer H, Büller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139(5):676–681.
14. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014;123(12):1794–1801.
15. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125(17):2092–2099.
16. Ku GH, White RH, Chew HK, Harvey DJ, Zhou H, Wun T. Venous thromboembolism in patients with acute leukemia: incidence, risk factors, and effect on survival. *Blood* 2009;113(17):3911–3917.
17. Chew HK, Wun T, Harvey D, Zhou H, White RH. Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers. *Arch Intern Med* 2006;166(4):458–464.
18. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293(6):715–722.
19. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122(10):1712–1723.
20. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131(1):24–30.
21. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;103(2):306–311.
22. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canas I, Riera A, Valde's M, Monreal M. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101(3):478–482.
23. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):632–637.
24. Henriksson P, Westerlund E, Wallén H, Brandt L, Hovatta O, Ekblom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilisation: cross sectional study. *BMJ* 2013;346:e8632.
25. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10(11):2277–2286.
26. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice database. *Int J Epidemiol* 2011;40(3):819–827.
27. Smeeth L, Cook C, Thomas S, Hall AJ, Hubbard R, Vallance P. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism after acute infection in a community setting. *Lancet* 2006;367(9516):1075–1079.
28. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111(10):4902–4907.
29. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012;13(2):112–122.
30. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010;121(19):2146–2150.
31. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Smoking and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *J Thromb Haemost* 2009;7(8):1297–1303.

32. Steffen LM, Cushman M, Peacock JM, Heckbert SR, Jacobs DR Jr., Rosamond WD, Folsom AR. Metabolic syndrome and risk of venous thromboembolism: Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology. *J Thromb Haemost* 2009;7(5): 746–751.
33. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117(1): 93–102.
34. Montecucco F, Mach F. Should we focus on “venous vulnerability” instead of “plaque vulnerability” in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost* 2011;106(6):995–996.
35. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106(6):1095–1102.
36. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2010;103(1):56–61.
37. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005;94(2):362–365.
38. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, Le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromso Study. *J Thromb Haemost* 2012;10(10):2068–2074.
39. Wattanakit K, Lutsey PL, Bell EJ, Gornik H, Cushman M, Heckbert SR, Rosamond WD, Folsom AR. Association between cardiovascular disease risk factors and occurrence of venous thromboembolism. A time-dependent analysis. *Thromb Haemost* 2012;108(3):508–515.
40. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Lash TL, Christiansen CF, Pesavento R, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Heart disease may be a risk factor for pulmonary embolism without peripheral deep venous thrombosis. *Circulation* 2011;124(13):1435–1441.
41. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla VF, Minotto I, Perina F, Pengo V, Pagnan A. Prevalence of heart diseases in patients with pulmonary embolism with and without peripheral venous thrombosis: findings from a cross-sectional survey. *Eur J Intern Med* 2009;20(5):470–473.
42. Sørensen HT, Horvath-Puho E, Pedersen L, Baron JA, Prandoni P. Venous thromboembolism and subsequent hospitalisation due to acute arterial cardiovascular events: a 20-year cohort study. *Lancet* 2007;370(9601):1773–1779.
43. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep vein thrombosis. *Lancet* 1969;2(7614):230–232.
44. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest* 2002;122(4):1440–1456.
45. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107(23 Suppl 1):I22–I30.
46. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2006;166(2):169–175.
47. Laporte S, Mismetti P, De’cousus H, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008;117(13):1711–1716.
48. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353(9162):1386–1389.
49. Miniati M, Monti S, Bottai M, Scoscia E, Bauleo C, Tonelli L, Dainelli A, Giuntini C. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine (Baltimore)* 2006;85(5): 253–262.
50. Cosmi B, Nijkeuter M, Valentino M, Huisman MV, Barozzi L, Palareti G. Residual emboli on lung perfusion scan or multidetector computed tomography after a first episode of acute pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2011;6(6):521–528.
51. Sanchez O, Helley D, Couchon S, Roux A, Delaval A, Trinquart L, Collignon MA, Fischer AM, Meyer G. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1248–1255.
52. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, Ageno W. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130(1):172–175.
53. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350(22): 2257–2264.
54. Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet* 2010;376(9757):2032–2039.
55. Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(3):298–310.
56. Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol* 2012;87 Suppl 1:S63–S67.
57. Heit JA, Lahr BD, Petterson TM, Bailey KR, Ashrani AA, Melton LJ III. Heparin and warfarin anticoagulation intensity as predictors of recurrence after deep vein thrombosis or pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Blood* 2011;118(18):4992–4999.
58. Iorio A, Kearon C, Filippucci E, Marcucci M, Macura A, Pengo V, Siragusa S, Palareti G. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010;170(19):1710–1716.
59. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cosmi B, Cushman M, Kyrle P, Poli D, Tait RC, Iorio A. Risk of recurrence after venous thromboembolism in men and women: patient level meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d813.
60. Lijfering WM, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulya’k K, Prins MH, Büller HR, van der Meer J. A lower risk of recurrent venous thrombosis in women compared with men

- is explained by sex-specific risk factors at time of first venous thrombosis in thrombophilic families. *Blood* 2009;114(10):2031–2036.
61. Cosmi B, Legnani C, Tostetto A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Testa S, Prisco D, Poli D, Tripodi A, Marongiu F, Palareti G. Usefulness of repeated D-dimer testing after stopping anticoagulation for a first episode of unprovoked venous thromboembolism: the PROLONG II prospective study. *Blood* 2010;115(3):481–488.
62. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le GG, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickars L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179(5):417–426.
63. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003;290(8):1071–1074.
64. Coppens M, Reijnders JH, Middeldorp S, Doggen CJ, Rosendaal FR. Testing for inherited thrombophilia does not reduce the recurrence of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008;6(9):1474–1477.
65. Kearon C, Julian JA, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Mackinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M, Ginsberg JS. Influence of thrombophilia on risk of recurrent venous thromboembolism while on warfarin: results from a randomized trial. *Blood* 2008;112(12):4432–4436.
66. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28(3):288–294.
67. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48(1):23–33.
68. Delcroix M, Me´lot C, Lejeune P, Leeman M, Naeije R. Effects of vasodilators on gas exchange in acute canine embolic pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1990;72(1):77–84.
69. Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, Teisseire B, Lhoste F, Rapin M. Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1987;135(1):114–117.
70. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, Marques KM, Marcus JT, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Quantification of right ventricular afterload in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(4):H1731–H1737.
71. Molloy WD, Lee KY, Girling L, Schick U, Prewitt RM. Treatment of shock in a canine model of pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(5):870–874.
72. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Go´tte MJ, Vonk-Noordegraaf A. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(7):750–757.
73. Mauritz GJ, Marcus JT, Westerhof N, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prolonged right ventricular post-systolic isovolumic period in pulmonary arterial hypertension is not a reflection of diastolic dysfunction. *Heart* 2011;97(6):473–478.
74. Begieneman MP, van de Goot FR, van der Bilt IA, Vonk-Noordegraaf A, Spreeuwenberg MD, Paulus WJ, van Hinsbergh VW, Visser FC, Niessen HW. Pulmonary embolism causes endomyocarditis in the human heart. *Heart* 2008;94(4):450–456.
75. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, Rosenbloom D, Sackett DL, Anderson C, Harrison L. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315(18):1109–1114.
76. Lankeit M, Jime´nez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Predictive value of the high-sensitivity troponin T assay and the simplified pulmonary embolism severity index in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective validation study. *Circulation* 2011;124(24):2716–2724.
77. Lankeit M, Kempf T, Dellas C, Cuny M, Tapken H, Peter T, Olschewski M, Konstantinides S, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(9):1018–1025.
78. Mehta NJ, Jani K, Khan IA. Clinical usefulness and prognostic value of elevated cardiac troponin I levels in acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2003;145(5):821–825.
79. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation-perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1(3):365–376.
80. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blu´mel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism [see comments]. *Circulation* 1998;97(19):1946–1951.
81. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allessia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(3):864–871.
82. Pollack CV, Schreiber D, Goldhaber SZ, Slattery D, Fanikos J, O’Neil BJ, Thompson JR, Hiestand B, Briese BA, Pendleton RC, Miller CD, Kline JA. Clinical characteristics, management, and outcomes of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department: initial report of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry). *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):700–706.
83. Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):997–1005.
84. Thames MD, Alpert JS, Dalen JE. Syncope in patients with pulmonary embolism. *JAMA* 1977;238(23):2509–2511.



85. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112(4): 974–979.
86. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl 1):I4–I8.
87. Rodger MA, Carrier M, Jones GN, Rasuli P, Raymond F, Djunaedi H, Wells PS. Diagnostic Value of Arterial Blood Gas Measurement in Suspected Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2105–2108.
88. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109(1):78–81.
89. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118(1):33–38.
90. Geibel A, Zehender M, Kasper W, Olschewski M, Klima C, Konstantinides SV. Prognostic value of the ECG on admission in patients with acute major pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;25(5):843–848.
91. Miniati M, Pistolesi M, Marini C, Di Ricco G, Formichi B, Prediletto R, Allessia G, Tonelli L, Sostman HD, Giuntini C. Value of perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism: results of the Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis (PISA-PED). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(5): 1387–1393.
92. Musset D, Parent F, Meyer G, Maritre S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carrette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360(9349): 1914–1920.
93. Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006;144(3):165–171.
94. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263(20):2753–2759.
95. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Turpie AG, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D, Barnes D, Hirsh J. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the SimpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000; 83(3):416–420.
96. Anderson DR, Kovacs MJ, Dennie C, Kovacs G, Stiell I, Dreyer J, McCarron B, Pleasance S, Burton E, Cartier Y, Wells PS. Use of spiral computed tomography contrast angiography and ultrasonography to exclude the diagnosis of pulmonary embolism in the emergency department. *J Emerg Med* 2005;29(4):399–404.
97. Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J, Turpie AG, Bates SM, Lee AY, Crowther MA, Weitz JI, Brill-Edwards P, Wells P, Anderson DR, Kovacs MJ, Linkins LA, Julian JA, Bonilla LR, Gent M. An evaluation of D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;144(11):812–821.
98. Sohne M, Kamphuisen PW, van Mierlo PJ, Bueller HR. Diagnostic strategy using a modified clinical decision rule and D-dimer test to rule out pulmonary embolism in elderly in- and outpatients. *Thromb Haemost* 2005;94(1):206–210.
99. van Belle A, Bueller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruij MJ, Kwakkel-van Erp JM, Leebeek FW, Nijkeuter M, Prins MH, Sohne M, Tick LW. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295(2):172–179.
100. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, Forgie M, Kovacs G, Ward J, Kovacs MJ. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135(2):98–107.
101. Rodger MA, Maser E, Stiell I, Howley HE, Wells PS. The interobserver reliability of pretest probability assessment in patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2005;116(2):101–107.
102. Runyon MS, Webb WB, Jones AE, Kline JA. Comparison of the unstructured clinician estimate of pretest probability for pulmonary embolism to the Canadian score and the Charlotte rule: a prospective observational study. *Acad Emerg Med* 2005; 12(7):587–593.
103. Wolf SJ, McCubbin TR, Feldhaus KM, Faragher JP, Adcock DM. Prospective validation of Wells Criteria in the evaluation of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2004;44(5):503–510.
104. Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8(5):957–970.
105. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Bueller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154(11):709–718.
106. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Bueller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011;155(7):448–460.
107. Gibson NS, Sohne M, Kruij MJ, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Bueller HR. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99(1):229–234.
108. Klok FA, Mos IC, Nijkeuter M, Righini M, Perrier A, Le Gal G, Huisman MV. Simplification of the revised Geneva score for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2008;168(19):2131–2136.
109. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Bueller HR, Wells PS, Perrier A, Le Gal G. Validity and clinical utility of the simplified Wells rule for assessing clinical probability

- for the exclusion of pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2009;101(1):197–200.
110. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5(2):296–304.
111. Stein PD, Hull RD, Patel KC, Olson RE, Ghali WA, Brant R, Biel RK, Bharadia V, Kalra NK. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004;140(8):589–602.
112. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116(5):291–299.
113. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, Le Gal G, Meyer G, Gourdier AL, Furber A, Revel MP, Howarth N, Davido A, Bounameaux H. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2005;352(17):1760–1768.
114. Perrier A, Desmarais S, Miron MJ, de Moerloose P, Lepage R, Slosman D, Didier D, Unger PF, Patenaude JV, Bounameaux H. Non-invasive diagnosis of venous thromboembolism in outpatients. *Lancet* 1999;353(9148):190–195.
115. Kruij MJ, Slob MJ, Schijen JH, van der Hulle C, Büller HR. Use of a clinical decision rule in combination with D-dimer concentration in diagnostic workup of patients with suspected pulmonary embolism: a prospective management study. *Arch Intern Med* 2002;162(14):1631–1635.
116. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Rutschmann O, Nonent M, Cornuz J, Thys F, Le Manach CP, Revel MP, Poletti PA, Meyer G, Mottier D, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A. Diagnosis of pulmonary embolism by multidetector CT alone or combined with venous ultrasonography of the leg: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008;371(9621):1343–1352.
117. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Wuillemin WA, Le Gal G. VIDAS D-dimer in combination with clinical pre-test probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost* 2009;101(5):886–892.
118. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Büller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudega R, vanWeert HC, Stoffers HE. Safe exclusion of pulmonary embolism using the Wells rule and qualitative D-dimer testing in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2012;345:e6564.
119. Righini M, Goehring C, Bounameaux H, Perrier A. Effects of age on the performance of common diagnostic tests for pulmonary embolism. *Am J Med* 2000;109(5):357–361.
120. Douma RA, Le GG, Sohne M, Righini M, Kamphuisen PW, Perrier A, Kruij MJ, Bounameaux H, Büller HR, Roy PM. Potential of an age adjusted D-dimer cut-off value to improve the exclusion of pulmonary embolism in older patients: a retrospective analysis of three large cohorts. *BMJ* 2010;340:c1475.
121. Penalzoza A, Roy PM, Kline J, Verschuren F, Le Gal G, Quentin-Georget S, Delvau N, Thys F. Performance of age-adjusted D-dimer cut-off to rule out pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1291–1296.
122. Schouten HJ, Geersing GJ, Koek HL, Zuithoff NP, Janssen KJ, Douma RA, van Delden JJ, Moons KG, Reitsma JB. Diagnostic accuracy of conventional or age adjusted D-dimer cut-off values in older patients with suspected venous thromboembolism: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;346:f2492.
123. Righini M, Van Es J, den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA* 2014; 311(11):1117–1124.
124. Di Nisio M, Soñhe M, Kamphuisen PW, Büller HR. D-Dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(6): 1239–1242.
125. Righini M, Le Gal G, De Lucia S, Roy PM, Meyer G, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer testing in cancer patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;95(4):715–719.
126. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de MP, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13(6):1365–1370.
127. Chabloz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfeld P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001; 115(1):150–152.
128. Francalanci I, Comeglio P, Liotta AA, Cellai AP, Fedi S, Parretti E, Mello G, Prisco D, Abbate R. D-dimer concentrations during normal pregnancy, as measured by ELISA. *Thromb Res* 1995;78(5):399–405.
129. Leclercq MG, Lutisan JG, van Marwijk Kooy M, Kuipers BF, Oostdijk AH, van der Leur JJ, Büller HR. Ruling out clinically suspected pulmonary embolism by assessment of clinical probability and D-dimer levels: a management study. *Thromb Haemost* 2003;89(1):97–103.
130. Ten Wolde M, Hagen PJ, Macgillavry MR, Pollen IJ, Mairuhu AT, Koopman MM, Prins MH, Hoekstra OS, Brandjes DP, Postmus PE, Büller HR. Non-invasive diagnostic work-up of patients with clinically suspected pulmonary embolism; results of a management study. *J Thromb Haemost* 2004;2(7):1110–1117.
131. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Peripheral pulmonary arteries: how far in the lung does multi-detector row spiral CT allow analysis? *Radiology* 2001;219(3):629–636.
132. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227(2): 455–460.

133. Remy-Jardin M, Remy J, Watinne L, Giraud F. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold technique: comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992;185(2):381–387.
134. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV Jr., Popovich J Jr., Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354(22):2317–2327.
135. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, Lang E, Stiell I, Kovacs G, Dreyer J, Dennie C, Cartier Y, Barnes D, Burton E, Pleasance S, Skedgel C, O'Rourke K, Wells PS. Computed tomographic pulmonary angiography vs. ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298(23):2743–2753.
136. Carrier M, Righini M, Wells PS, Perrier A, Anderson DR, Rodger MA, Pleasance S, Le Gal G. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost* 2010;8(8):1716–1722.
137. Stein PD, Goodman LR, Hull RD, Dalen JE, Matta F. Diagnosis and management of isolated subsegmental pulmonary embolism: review and assessment of the options. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18(1):20–26.
138. Goodman LR, Stein PD, Matta F, Sostman HD, Wakefield TW, Woodard PK, Hull R, Yankelevitz DF, Beemath A. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189(5):1071–1076.
139. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography: an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357(22):2277–2284.
140. Farrell C, Jones M, Girvin F, Ritchie G, Murchison JT. Unsuspected pulmonary embolism identified using multidetector computed tomography in hospital outpatients. *Clin Radiol* 2010;65(1):1–5.
141. Jia CF, Li YX, Yang ZQ, Zhang ZH, Sun XX, Wang ZQ. Prospective evaluation of unsuspected pulmonary embolism on coronary computed tomographic angiography. *J Comput Assist Tomogr* 2012;36(2):187–190.
142. Palla A, Rossi G, Falaschi F, Marconi L, Pistolesi M, Prandoni P. Is incidentally detected pulmonary embolism in cancer patients less severe? A case-control study. *Cancer Invest* 2012;30(2):131–134.
143. Sahut D'Izarn M, Caumont Prim A, Planquette B, Revel MP, Avillach P, Chatellier G, Sanchez O, Meyer G. Risk factors and clinical outcome of unsuspected pulmonary embolism in cancer patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10(10):2032–2038.
144. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S–e494S.
145. Alderson PO. Scintigraphic evaluation of pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med* 1987; 13 Suppl:S6–10.
146. Miller RF, O'Doherty MJ. Pulmonary nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 1992;19(5):355–368.
147. Roach PJ, Schembri GP, Bailey DL. V/Q scanning using SPECT and SPECT/CT. *J Nucl Med* 2013;54(9):1588–1596.
148. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010;40(6):442–454.
149. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G. Is the lung scan alive and well? Facts and controversies in defining the role of lung scintigraphy for the diagnosis of pulmonary embolism in the era of MDCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36(3):505–521.
150. Gottschalk A, Sostman HD, Coleman RE, Juni JE, Thrall J, McKusick KA, Froelich JW, Alavi A. Ventilation-perfusion scintigraphy in the PIOPED study. Part II. Evaluation of the scintigraphic criteria and interpretations. *J Nucl Med* 1993;34(7):1119–1126.
151. Sostman HD, Coleman RE, DeLong DM, Newman GE, Paine S. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism. *Radiology* 1994;193(1):103–107.
152. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/Perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008;264(4):379–387.
153. Glaser JE, Chamarthy M, Haramati LB, Esses D, Freeman LM. Successful and safe implementation of a trinary interpretation and reporting strategy for V/Q lung scintigraphy. *J Nucl Med* 2011;52(10):1508–1512.
154. Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008;246(3):941–946.
155. Stein PD, Terrin ML, Gottschalk A, Alavi A, Henry JW. Value of ventilation/perfusion scans vs. perfusion scans alone in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1992; 69(14):1239–1241.
156. Miniati M, Monti S, Bauleo C, Scoscia E, Tonelli L, Dainelli A, Catapano G, Formichi B, Di Ricco G, Prediletto R, Carrozzi L, Marini C. A diagnostic strategy for pulmonary embolism based on standardised pretest probability and perfusion lung scanning: a management study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(11):1450–1456.
157. Roy PM, Colombet I, Durieux P, Chatellier G, Sors H, Meyer G. Systematic review and meta-analysis of strategies for the diagnosis of suspected pulmonary embolism. *BMJ* 2005;331(7511):259.
158. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De Coster P, Vander Borgh T. Is a lung perfusion scan obtained by using single photon emission computed tomography able to improve the radionuclide diagnosis of pulmonary embolism? *Nucl Med Commun* 2002;23(11):1107–1113.
159. Corbus HF, Seitz JP, Larson RK, Stobbe DE, Wooten W, Sayre JW, Chavez RD, Unguez CE. Diagnostic usefulness of lung SPET in pulmonary thromboembolism:

- an outcome study. *Nucl Med Commun* 1997;18(10):897–906.
160. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: a comparison between V/Q lung scintigraphy in SPECT technique and multislice spiral CT. *J Nucl Med* 2004;45(9):1501–1508.
161. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Johnbeck CB, von der Recke P, Petersen CL, Kjaergaard J, Kristoffersen US, Kjaer A. Detection of pulmonary embolism with combined ventilation-perfusion SPECT and low-dose CT: head-to-head comparison with multidetector CT angiography. *J Nucl Med* 2009;50(12):1987–1992.
162. Reinartz P, Kaiser HJ, Wildberger JE, Gordji C, Nowak B, Buell U. SPECT imaging in the diagnosis of pulmonary embolism: automated detection of match and mismatch defects by means of image-processing techniques. *J Nucl Med* 2006;47(6):968–973.
163. van Beek EJ, Reekers JA, Batchelor DA, Brandjes DP, Buller HR. Feasibility, safety and clinical utility of angiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Radiol* 1996;6(4):415–419.
164. Diffin DC, Leyendecker JR, Johnson SP, Zucker RJ, Grebe PJ. Effect of anatomic distribution of pulmonary emboli on interobserver agreement in the interpretation of pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171(4):1085–1089.
165. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interobserver agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210(3):689–691.
166. Miller GA, Sutton GC, Kerr IH, Gibson RV, Honey M. Comparison of streptokinase and heparin in treatment of isolated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1971;33(4):616.
167. Stein PD, Athanasoulis C, Alavi A, Greenspan RH, Hales CA, Saltzman HA, Vreim CE, Terrin ML, Weg JG. Complications and validity of pulmonary angiography in acute pulmonary embolism. *Circulation* 1992;85(2):462–468.
168. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110(6):744–749.
169. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124(19):2139–2144.
170. Revel MP, Sanchez O, Couchon S, Planquette B, Hernigou A, Niarra R, Meyer G, Chatellier G. Diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging for an acute pulmonary embolism: results of the 'IRM-EP' study. *J Thromb Haemost* 2012;10(5):743–750.
171. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Jablonski KA, Leeper KV Jr., Naidich DP, Sak DJ, Sostman HD, Tapson VF, Weg JG, Woodard PK. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152(7):434–3.
172. Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101(24):2817–2822.
173. Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Proximal pulmonary emboli modify right ventricular ejection pattern. *Eur Respir J* 1999;13(3):616–621.
174. Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Diagnostic utility of echocardiography in patients with suspected pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2003;21(3):180–183.
175. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Onisz K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyn'ska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90(5):507–511.
176. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;6(1):11–14.
177. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzyn'ski M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Prognostic Value of Echocardiography in Normotensive Patients With Acute Pulmonary Embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7(6):553–560.
178. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685–713.
179. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography* 2012;29(4):464–470.
180. Sugiura E, Dohi K, Onishi K, Takamura T, Tsuji A, Ota S, Yamada N, Nakamura M, Nobori T, Ito M. Reversible right ventricular regional non-uniformity quantified by speckle-tracking strain imaging in patients with acute pulmonary thromboembolism. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(12):1353–1359.
181. Hsiao SH, Chang SM, Lee CY, Yang SH, Lin SK, Chiou KR. Usefulness of tissue Doppler parameters for identifying pulmonary embolism in patients with signs of pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98(5):685–690.
182. Kucher N, Luder CM, Dörmhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24(4):366–376.
183. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperremons J, Guader J, El Hajjam M, Lacombe P, Abi N, I, Jardin F, Vieillard-Baron A, Dubourg O. Computed tomography for the detection of free-floating thrombi in the right heart in acute pulmonary embolism. *Eur Radiol* 2011;21(2):240–245.
184. Torbicki A, Galie` N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary

- Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(12):2245–2251.
185. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, Morpurgo M. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997;79(10):1433–1435.
186. Mollazadeh R, Ostovan MA, Abdi Ardekani AR. Right cardiac thrombus in transit among patients with pulmonary thromboemboli. *Clin Cardiol* 2009;32(6):E27–E31.
187. Rose PS, Punjabi NM, Pearse DB. Treatment of right heart thromboemboli. *Chest* 2002;121(3):806–814.
188. Krivec B, Voga G, Zuran I, Skale R, Pareznik R, Podbregar M, Noc M. Diagnosis and treatment of shock due to massive pulmonary embolism: approach with transesophageal echocardiography and intrapulmonary thrombolysis. *Chest* 1997;112(5):1310–1316.
189. Pruszczyk P, Torbicka A, Kuch-Wocial A, Szulc M, Pachó R. Diagnostic value of transoesophageal echocardiography in suspected haemodynamically significant pulmonary embolism. *Heart* 2001;85(6):628–634.
190. Pruszczyk P, Torbicka A, Pachó R, Chlebus M, Kuch-Wocial A, Pruszynski B, Gurba H. Noninvasive diagnosis of suspected severe pulmonary embolism: transesophageal echocardiography vs. spiral CT. *Chest* 1997;112(3):722–728.
191. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Buñler HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98(6):891–899.
192. Kearon C, Ginsberg JS, Hirsh J. The role of venous ultrasonography in the diagnosis of suspected deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;129(12):1044–1049.
193. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128(3):243–245.
194. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perrier A, Bounameaux H. A positive compression ultrasonography of the lower limb veins is highly predictive of pulmonary embolism on computed tomography in suspected patients. *Thromb Haemost* 2006;95(6):963–966.
195. Elias A, Colombier D, Victor G, Elias M, Arnaud C, Juchet H, Ducasse JL, Didier A, Colin C, Rousseau H, Nguyen F, Joffre F. Diagnostic performance of complete lower limb venous ultrasound in patients with clinically suspected acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2004;91(1):187–195.
196. Righini M, Le Gal G, Aujesky D, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Kossovsky M, Bressollette L, Meyer G, Perrier A, Bounameaux H. Complete venous ultrasound in outpatients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):406–412.
197. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med* 2004;44(5):490–502.
198. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144(3):157–164.
199. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127(3):1051–1053.
200. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99(3):381–388.
201. Vieillard-Baron A, Qanadli SD, Antakly Y, Fourme T, Loubie`res Y, Jardin F, Dubourg O. Transesophageal echocardiography for the diagnosis of pulmonary embolism with acute cor pulmonale: a comparison with radiological procedures. *Intensive Care Med* 1998;24(5):429–433.
202. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, deMoerloose P, Bounameaux H, Perrier A. Clinical usefulness of D-dimer depending on clinical probability and cutoff value in outpatients with suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(22):2483–2487.
203. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de Moerloose P, Slosman D, Didier D, Unger PF, Junod A, Patenaude JV, Bounameaux H. Using clinical evaluation and lung scan to rule out suspected pulmonary embolism: Is it a valid option in patients with normal results of lower-limb venous compression ultrasonography? *Arch Intern Med* 2000;160(4):512–516.
204. Stein PD, Sostman HD, Dalen JE, Bailey DL, Bajc M, Goldhaber SZ, Goodman LR, Gottschalk A, Hull RD, Matta F, Pistolesi M, Tapson VF, Weg JG, Wells PS, Woodard PK. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17(2):140–149.
205. den Exter PL, Van Es J, Klok FA, Kroft LJ, Kruijff MJ, Kamphuisen PW, Buñler HR, Huisman MV. Risk profile and clinical outcome of symptomatic subsegmental acute pulmonary embolism. *Blood* 2013;122(7):1144–1149.
206. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. When a test is too good: how CT pulmonary angiograms find pulmonary emboli that do not need to be found. *BMJ* 2013;347:f3368.
207. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2012;172(12):960–961.
208. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171(9):831–837.
209. Ayaram D, Bellolio MF, Murad MH, Laack TA, Sadosty AT, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG, Hess EP. Triple rule-out computed tomographic angiography for chest pain: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2013;20(9):861–871.
210. Jimenez D, Aujesky D, Di`az G, Monreal M, Otero R, Marti` D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(9):983–991.
211. Chan CM, Woods C, Shorr AF. The validation and reproducibility of the pulmonary embolism severity index. *J Thromb Haemost* 2010;8(7):1509–1514.
212. Donze` J, Le Gal G, Fine MJ, Roy PM, Sanchez O, Verschuren F, Cornuz J, Meyer G,

- Perrier A, Righini M, Aujesky D. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;100(5):943–948.
213. Vanni S, Nazerian P, Pepe G, Baioni M, Risso M, Grifoni G, Viviani G, Grifoni S. Comparison of two prognostic models for acute pulmonary embolism: clinical vs. right ventricular dysfunction-guided approach. *J Thromb Haemost* 2011;9(10): 1916–1923.
214. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy PM, Fine MJ. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1041–1046.
215. Jime'nez D, Yusen RD, Otero R, Uresandi F, Nauffal D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Cabezudo MA, Dı'az G. Prognostic models for selecting patients with acute pulmonary embolism for initial outpatient therapy. *Chest* 2007;132(1): 24–30.
216. Wicki J, Perrier A, Perneger TV, Bounameaux H, Junod AF. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000;84(4):548–552.
217. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, Renaud B, Verhamme P, Stone RA, Legall C, Sanchez O, Pugh NA, N'gako A, Cornuz J, Hugli O, Beer HJ, Perrier A, Fine MJ, Yealy DM. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011;378(9785):41–48.
218. Jime'nez D, Aujesky D, Moores L, Go'mez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170(15):1383–1389.
219. Righini M, Roy PM, Meyer G, Verschuren F, Aujesky D, Le Gal G. The Simplified Pulmonary Embolism Severity Index (PESI): validation of a clinical prognostic model for pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2011;9(10):2115–2117.
220. Sam A, Sa'nchez D, Go'mez V, Wagner C, Kopecna D, Zamorro C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jime'nez CD. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011; 37(4):762–766.
221. Lankeit M, Gomez V, Wagner C, Aujesky D, Recio M, Briongos S, Moores LK, Yusen RD, Konstantinides S, Jimenez D. A strategy combining imaging and laboratory biomarkers in comparison with a simplified clinical score for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 2012;141(4):916–922.
222. Spirk D, Aujesky D, Husmann M, Hayoz D, Baldi T, Frauchiger B, Banyai M, Baumgartner I, Kucher N. Cardiac troponin testing and the simplified Pulmonary Embolism Severity Index. The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER). *Thromb Haemost* 2011;106(5):978–984.
223. Kreit JW. The impact of right ventricular dysfunction on the prognosis and therapy of normotensive patients with pulmonary embolism. *Chest* 2004;125(4): 1539–1545.
224. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mm Hg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165(15):1777–1781.
225. ten Wolde M, So'hne M, Quak E, Mac Gillavry MR, Bu'ller HR. Prognostic value of echocardiographically assessed right ventricular dysfunction in patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2004;164(15):1685–1689.
226. Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: a meta-analysis. *Crit Care* 2011;15(2):R103.
227. Sanchez O, Trinquart L, Colombet I, Durieux P, Huisman MV, Chatellier G, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2008;29(12):1569–1577.
228. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32(13):1657–1663.
229. Trujillo-Santos J, den Exter PL, Go'mez V, Del CH, Moreno C, van der Hulle T, Huisman MV, Monreal M, Yusen RD, Jime'nez D. Computed tomography-assessed right ventricular dysfunction and risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2013;11(10):1823–1832.
230. Becattini C, Agnelli G, Germini F, Vedovati MC. Computed tomography to assess risk of death in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2014;43(6): 1678–1690.
231. Hengler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW Jr., Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Pulmonary embolism: CT signs and cardiac biomarkers for predicting right ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2012; 39(4):919–926.
232. Klok FA, Mos IC, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178(4):425–430.
233. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108(18):2191–2194.
234. Lankeit M, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Kuhnert K, Hasenfuss G, Pruszczyk P, Konstantinides S. Validation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide cut-off values for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;43(6): 1669–1677.
235. Vuilleumier N, Le Gal G, Verschuren F, Perrier A, Bounameaux H, Turck N, Sanchez JC, Perneger T, Hochstrasser D, Righini M. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study. *J Thromb Haemost* 2009;7(3):391–398.
236. Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, Pacho R, Szulc M, Kaczynska A, Styczynski G, Kuch-Wocial A, Abramczyk P, Bartoszewicz Z, Berent H, Kuczynska K. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism.

- Eur Heart J 2005;26(20):2166–2172.
237. Agerof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der Griend R, Koster T, Prins MH, Biesma DH. Out of hospital treatment of acute pulmonary embolism in patients with a low NT-proBNP level. *J Thromb Haemost* 2010;8(6):1235–1241.
238. Coma-Canella I, Gamallo C, Martinez Onsurbe P, Lopez-Sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988; 9(5):534–540.
239. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116(4):427–433.
240. Jimenez D, Uresandi F, Otero R, Lobo JL, Monreal M, Martí D, Zamora J, Muriel A, Aujesky D, Yusen RD. Troponin-based risk stratification of patients with acute nonmassive pulmonary embolism: systematic review and metaanalysis. *Chest* 2009; 136(4):974–982.
241. Lankeit M, Friesen D, Aschoff J, Dellas C, Hasenfuss G, Katus H, Konstantinides S, Giannitsis E. Highly sensitive troponin T assay in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2010;31(15):1836–1844.
242. Boscheri A, Wunderlich C, Langer M, Schoen S, Wiedemann B, Stolte D, Elmer G, Barthel P, Strasser RH. Correlation of heart-type fatty acid-binding protein with mortality and echocardiographic data in patients with pulmonary embolism at intermediate risk. *Am Heart J* 2010;160(2):294–300.
243. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A, Reiner C, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28(2):224–229.
244. Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schafer K, Cuny M, Berner M, Hasenfuss G, Konstantinides S. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2150–2157.
245. Lankeit M, Friesen D, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Dellas C. A simple score for rapid risk assessment of non-high-risk pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2013;102(1):73–80.
246. Dellas C, Tschep M, Seeber V, Zwiener I, Kuhnert K, Schafer K, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. A novel H-FABP assay and a fast prognostic score for risk assessment of normotensive pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;111(5).
247. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Pacho S, Wojciechowski A, Jankowski K, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Assessment of renal dysfunction improves troponin-based short-term prognosis in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010;8(4):651–658.
248. Kostrubiec M, Łabyk A, Pedowska-Włoszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlin'ska M, Ciurzynski M, Pruszczyk P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism. *Heart* 2012; 98(16):1221–1228.
249. Becattini C, Lignani A, Masotti L, Forte MB, Agnelli G. D-dimer for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2012;33(1): 48–57.
250. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Grau E, Jimenez D, Palareti G, Monreal M. D-dimer levels and 15-day outcome in acute pulmonary embolism. Findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2009;7(11):1795–1801.
251. Aujesky D, Roy PM, Guy M, Cornuz J, Sanchez O, Perrier A. Prognostic value of D-dimer in patients with pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2006;96(4): 478–482.
252. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347(15):1143–1150.
253. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, Bluhmki E, Bouvaist H, Brenner B, Couturaud F, Dellas C, Empen K, Franca A, Galie` N, Geibel A, Goldhaber SZ, Jimenez D, Kozak M, Kupatt C, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Pacouret G, Palazzini M, Petris A, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Schellong S, Sebbane M, Sobkowicz B, Stefanovic BS, Thiele H, Torbicki A, Verschuren F, Konstantinides SV. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370(15): 1402–1411.
254. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Go'mez V, Martí D, Briongos S, Monreal M, Barrios V, Konstantinides S, Yusen RD. Combinations of prognostic tools for identification of high-risk normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Thorax* 2011;66(1):75–81.
255. Agerof MJ, Schutgens RE, Moumli N, Eijkemans MJ, van der Griend R, Tromp EA, Biesma DH. A prognostic model for short term adverse events in normotensive patients with pulmonary embolism. *Am J Hematol* 2011;86(8):646–649.
256. Becattini C, Casazza F, Forgiione C, Porro F, Fadin BM, Stucchi A, Lignani A, Conte L, Imperadore F, Bongarzone A, Agnelli G. Acute pulmonary embolism: external validation of an integrated risk stratification model. *Chest* 2013;144(5):1539–1545.
257. Sanchez O, Trinquart L, Caille V, Couturaud F, Pacouret G, Meneveau N, Verschuren F, Roy PM, Parent F, Righini M, Perrier A, Lorut C, Tardy B, Benoit MO, Chatellier G, Meyer G. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(2):168–173.
258. Jimenez D, Kopecna D, Tapson V, Briese B, Schreiber D, Lobo JL, Monreal M, Aujesky D, Sanchez O, Meyer G, Konstantinides S, Yusen RD, on behalf of the Protect Investigators. Derivation and validation of multimarker prognostication for normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189(6):718–726.
259. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jimenez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014.
260. Binder L, Pieske B, Olschewski M, Geibel A, Klostermann B, Reiner C, Konstantinides S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005;112(11):1573–1579.
261. The PEITHO Steering Committee. Single-bolus tenecteplase plus heparin compared with heparin alone for normotensive patients with acute pulmonary embolism who have evidence of right ventricular dysfunction and myocardial injury: rationale and design of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Am Heart J* 2012;163(1):33–38.

262. Sanchez O, Trinquart L, Planquette B, Couturaud F, Verschuren F, Caille V, Meneveau N, Pacouret G, Roy PM, Righini M, Perrier A, Bertolotti L, Parent F, Lorut C, Meyer G. Echocardiography and pulmonary embolism severity index have independent prognostic roles in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2013; 42(3):681–688.
263. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984;60(2):132–135.
264. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27(3):540–544.
265. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;145(1):130–136.
266. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;23(10):1089–1092.
267. Szold O, Khoury W, Biderman P, Klausner JM, Halpern P, Weinbroum AA. Inhaled nitric oxide improves pulmonary functions following massive pulmonary embolism: a report of four patients and review of the literature. *Lung* 2006;184(1):1–5.
268. Kerbaul F, Gariboldi V, Giorgi R, Mekkaoui C, Guieu R, Fesler P, Gouin F, Brimiouille S, Collart F. Effects of levosimendan on acute pulmonary embolism-induced right ventricular failure. *Crit Care Med* 2007;35(8):1948–1954.
269. Kjaergaard B, Rasmussen BS, de Neergaard S, Rasmussen LH, Kristensen SR. Extracorporeal cardiopulmonary support may be an efficient rescue of patients after massive pulmonary embolism. An experimental porcine study. *Thromb Res* 2012; 129(4):e147–e151.
270. Delnoij TS, Accord RE, Weerwind PW, Donker DW. Atrial trans-septal thrombus in massive pulmonary embolism salvaged by prolonged extracorporeal life support after thromboembolism. A bridge to right-sided cardiovascular adaptation. *Acute Card Care* 2012;14(4):138–140.
271. Leick J, Liebetau C, Szardien S, Willmer M, Rixe J, Nef H, Rolf A, Hamm C, Mollmann H. Percutaneous circulatory support in a patient with cardiac arrest due to acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2012;101(12):1017–1020.
272. Taniguchi S, Fukuda W, Fukuda I, Watanabe K, Saito Y, Nakamura M, Sakuma M. Outcome of pulmonary embolectomy for acute pulmonary thromboembolism: analysis of 32 patients from a multicentre registry in Japan. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;14(1):64–67.
273. Cossette B, Pelletier ME, Carrier N, Turgeon M, Leclair C, Charron P, Echenberg D, Fayad T, Farand P. Evaluation of bleeding risk in patients exposed to therapeutic unfractionated or low-molecular-weight heparin: a cohort study in the context of a quality improvement initiative. *Ann Pharmacother* 2010;44(6):994–1002.
274. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs. adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001100.
275. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009;122(10): 919–930.
276. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106(9):3049–3054.
277. Raschke RA, Gollihare B, Peirce JC. The effectiveness of implementing the weightbased heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996;156(15): 1645–1649.
278. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin vs. a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *NEngl J Med* 2003;349(2):146–153.
279. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* 2011;118(20):5394–5400.
280. Samama MM, Poller L. Contemporary laboratory monitoring of low molecular weight heparins. *Clin Lab Med* 1995;15(1):119–123.
281. Bu'ller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, van den Berg-Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349(18):1695–1702.
282. Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 2007;356(25):2653–2655.
283. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e24S–e43S.
284. De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1087–1107.
285. British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992;340(8824):873–876.
286. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011;124(23):2554–2559.
287. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, O Kane DJ, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(25):2804–2812.
288. Jonas DE, McLeod HL. Genetic and clinical factors relating to warfarin dosing. *Trends Pharmacol Sci* 2009;30(7):375–386.
289. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Woller SC, Samuelson KM, Mansfield JW, Robinson M, Barton S, Brunisholz K, Mower CP, Huntinghouse JA, Rollo JS, Siler D, Bair TL, Knight S, Muhlestein JB, Carlquist JF. A randomized and clinical effectiveness



- trial comparing two pharmacogenetic algorithms and standard care for individualizing warfarin dosing (CoumaGen-II). *Circulation* 2012;125(16): 1997–2005.
290. Verhoef TI, Ragia G, de Boer A, Barallon R, Kolovou G, Kolovou V, Konstantinides S, Le Cessie S, Maltezos E, van der Meer FJ, Redekop WK, Remkes M, Rosendaal FR, van Schie RM, Tavridou A, Tziakas D, Wadelius M, Manolopoulos VG, Maitland-van der Zee AH. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon. *N Engl J Med* 2013;369(24):2304–2312.
291. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, Rosenberg YD, Eby CS, Madigan RA, McBane RB, Abdel-Rahman SZ, Stevens SM, Yale S, Mohler ER III, Fang MC, Shah V, Horenstein RB, Limdi NA, Muldowney JA III, Gujral J, Delafontaine P, Desnick RJ, Ortel TL, Billett HH, Pendleton RC, Geller NL, Halperin JL, Goldhaber SZ, Caldwell MD, Califf RM, Ellenberg JH. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* 2013;369(24): 2283–2293.
292. Pirmohamed M, Burnside G, Eriksson N, Jorgensen AL, Toh CH, Nicholson T, Kesteven P, Christersson C, Wahlström B, Stafberg C, Zhang JE, Leathart JB, Kohnke H, Maitland-van der Zee AH, Williamson PR, Daly AK, Avery P, Kamali F, Wadelius M. A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* 2013;369(24):2294–2303.
293. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–2352.
294. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le MF, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772.
295. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovela F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
296. Büller HR, Prins MH, Lensing AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287–1297.
297. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(9):799–808.
298. Büller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwocho L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406–1415.
299. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014;12(3):320–328.
300. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013; 34(27):2094–2106.
301. Dalla-Volta S, Palla A, Santolucandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992;20(3):520–526.
302. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Come PC, Lee RT, Parker JA. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341(8844):507–511.
303. Becattini C, Agnelli G, Salvi A, Grifoni S, Pancaldi LG, Enea I, Balsemin F, Campanini M, Ghirarduzzi A, Casazza F. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125(3):e82–e86.
304. Konstantinides S, Tiede N, Geibel A, Olschewski M, Just H, Kasper W. Comparison of alteplase versus heparin for resolution of major pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1998;82(8):966–970.
305. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, Nagel JS, Meyerovitz M, Kim D, Vaughan DE. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2(8606):293–298.
306. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, Valette B, Grollier G, Bernard Y, Bassand JP. Streptokinase vs. alteplase in massive pulmonary embolism. A randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18(7):1141–1148.
307. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, Grollier G, Elaerts J, Mossard JM, Viel JF, Bassand JP. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(5):1057–1063.
308. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, Lesaffre E, Vanhove P, Verstraete M. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(2):239–245.
309. Tebbe U, Graf A, Kamke W, Zahn R, Forycki F, Kratzsch G, Berg G. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138(1 Pt 1):39–44.
310. Tebbe U, Bramlage P, Graf A, Lechleitner P, Bode C, Riess FC, Clemens N, Al Rawi Y, Konstantinides S, Goldhaber SZ. Desmoteplase in acute massive pulmonary thromboembolism. *Thromb Haemost* 2009;101(3):557–562.
311. Kline JA, Nordenholz KE, Courtney DM, Kabrhel C, Jones AE, Rondina MT, Diercks DB, Klinger JR, Hernandez J. Treatment of submassive pulmonary embolism with tenecteplase or placebo: cardiopulmonary outcomes at three months (TOPCOAT): Multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014.

312. van De Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24(1):28–66.
313. Meneveau N, Se'ronde MF, Blonde MC, Legalery P, Didier-Petit K, Briand F, Caulfield F, Schiele F, Bernard Y, Bassand JP. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129(4):1043–1050.
314. Daniels LB, Parker JA, Patel SR, Grodstein F, Goldhaber SZ. Relation of duration of symptoms with response to thrombolytic therapy in pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 80(2):184–188.
315. Stein PD, Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med* 2012; 125(5):465–470.
316. Kanter DS, Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Frequency of intracranial hemorrhage and associated risk factors. *Chest* 1997; 111(5):1241–1245.
317. Levine MN, Goldhaber SZ, Gore JM, Hirsh J, Califf RM. Hemorrhagic complications of thrombolytic therapy in the treatment of myocardial infarction and venous thromboembolism. *Chest* 1995; 108(4 Suppl):291S–301S.
318. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997; 134(1):69–72.
319. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the “MOPETT” Trial). *Am J Cardiol* 2013; 111(2): 273–277.
320. Wang C, Zhai Z, Yang Y, Wu Q, Cheng Z, Liang L, Dai H, Huang K, Lu W, Zhang Z, Cheng X, Shen YH. Efficacy and safety of low dose recombinant tissue-type plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary thromboembolism: a randomized, multicenter, controlled trial. *Chest* 2010; 137(2):254–262.
321. Chartier L, Be'ra J, Delomez M, Asseman P, Beregi JP, Bauchart JJ, Warembourg H, The'ry C. Free-floating thrombi in the right heart: diagnosis, management, and prognostic indexes in 38 consecutive patients. *Circulation* 1999; 99(21):2779–2783.
322. Kinney EL, Wright RJ. Efficacy of treatment of patients with echocardiographically detected right-sided heart thrombi: a meta-analysis. *Am Heart J* 1989; 118(3): 569–573.
323. Myers PO, Bounameaux H, Panos A, Lerch R, Kalangos A. Impending paradoxical embolism: systematic review of prognostic factors and treatment. *Chest* 2010; 137(1):164–170.
324. Mathew TC, Ramsaran EK, Aragam JR. Impending paradoxical embolism in acute pulmonary embolism: diagnosis by transesophageal echocardiography and treatment by emergent surgery. *Am Heart J* 1995; 129(4):826–827.
325. Kilic A, Shah AS, Conte JV, Yuh DD. Nationwide outcomes of surgical embolectomy for acute pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 145(2): 373–377.
326. Malekan R, Saunders PC, Yu CJ, Brown KA, Gass AL, Spielvogel D, Lansman SL. Peripheral extracorporeal membrane oxygenation: comprehensive therapy for high-risk massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(1):104–108.
327. Takahashi H, Okada K, Matsumori M, Kano H, Kitagawa A, Okita Y. Aggressive surgical treatment of acute pulmonary embolism with circulatory collapse. *Ann Thorac Surg* 2012; 94(3):785–791.
328. Leacche M, Unic D, Goldhaber SZ, Rawn JD, Aranki SF, Couper GS, Mihaljevic T, Rizzo RJ, Cohn LH, Aklog L, Byrne JG. Modern surgical treatment of massive pulmonary embolism: results in 47 consecutive patients after rapid diagnosis and aggressive surgical approach. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129(5):1018–1023.
329. Aymard T, Kadner A, Widmer A, Basciani R, Tevaearai H, Weber A, Schmidli J, Carrel T. Massive pulmonary embolism: surgical embolectomy versus thrombolytic therapy: should surgical indications be revisited? *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(1): 90–94.
330. Fukuda I, Taniguchi S, Fukui K, Minakawa M, Daitoku K, Suzuki Y. Improved outcome of surgical pulmonary embolectomy by aggressive intervention for critically ill patients. *Ann Thorac Surg* 2011; 91(3):728–732.
331. Aklog L, Williams CS, Byrne JG, Goldhaber SZ. Acute pulmonary embolectomy: a contemporary approach. *Circulation* 2002; 105(12): 1416–1419.
332. Greelish JP, Leacche M, Solenkova NS, Ahmad RM, Byrne JG. Improved midterm outcomes for type A (central) pulmonary emboli treated surgically. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142(6):1423–1429.
333. Vohra HA, Whistance RN, Mattam K, Kaarne M, Haw MP, Barlow CW, Tsang GM, Livesey SA, Ohri SK. Early and late clinical outcomes of pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(6):1747–1752.
334. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter-directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20(11): 1431–1440.
335. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014; 35(12):758–764.
336. Kucher N, Boekstegers P, Mu'ller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Mu'ller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Ha'rtel D, Gru'nowald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014; 129(4):479–486.
337. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med* 2012; 125(5):478–484.
338. Muriel A, Jime'nez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S, Mismetti P, Mun'oz FJ, Yusen R, Monreal M; RIETE Investigators. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(16):1675–1683.
339. Hann CL, Streiff MB. The role of vena caval filters in the management of venous thromboembolism. *Blood Rev* 2005; 19(4):179–202.
340. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011; 364(9):861–869.

341. PREPIC StudyGroup. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112(3):416–422.
342. Failla PJ, Reed KD, Summer WR, Karam GH. Inferior vena caval filters: key considerations. *Am J Med Sci* 2005;330(2):82–87.
343. Zhu X, Tam MD, Bartholomew J, Newman JS, Sands MJ, Wang W. Retrieval and device-related complications of the G2 filter: a retrospective study of 139 filter retrievals. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22(6):806–812.
344. Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, Burdick T, Spaniolas K, Todd SR, McNally M, Jacoby RC, Link D, Janczyk RJ, Ivascu FA, McCann M, Obeid F, Hoff WS, McQuay N Jr., Tieu BH, Schreiber MA, Nirula R, Brasel K, Dunn JA, Gambrell D, Huckfeldt R, Harper J, Schaffer KB, Tominaga GT, Vines FY, Sperling D, Hoyt D, Coimbra R, Rosengart MR, Forsythe R, Cothren C, Moore EE, Haut ER, Hayanga AJ, Hird L, White C, Grossman J, Nagy K, Livaudais W, Wood R, Zengerink I, Kortbeek JB. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study. *J Trauma* 2007;62(1):17–24.
345. Pacouret G, Alison D, Pottier JM, Bertrand P, Charbonnier B. Free-floating thrombus and embolic risk in patients with angiographically confirmed proximal deep venous thrombosis. A prospective study. *Arch Intern Med* 1997;157(3):305–308.
346. Squizzato A, Donadini MP, Galli L, Dentali F, Aujesky D, Ageno W. Prognostic clinical prediction rules to identify a low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2012;10(7):1276–1290.
347. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, Hoogerbrugge AD, Dekkers OM, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, Hofstee HM, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Kruij MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1500–1507.
348. Lankeit M, Konstantinides S. Is it time for home treatment of pulmonary embolism? *Eur Respir J* 2012;40(3):742–749.
349. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodríguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126(1):e1–e5.
350. Uresandi F, Otero R, Cayuela A, Cabezudo MA, Jimenez D, Laserna E, Conget F, Oribe M, Nauffal D. [A clinical prediction rule for identifying short-term risk of adverse events in patients with pulmonary thromboembolism]. *Arch Bronconeumol* 2007;43(11):617–622.
351. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013;42(1):134–144.
352. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327(21):1485–1489.
353. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, Segers AE, Cariou R, Leeuwenkamp O, Lensing AW. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140(11):867–873.
354. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Panju AA, Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Hirsh J, Martin GJ, Green D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322(18):1260–1264.
355. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group [see comments]. *N Engl J Med* 1998;338(7):409–415.
356. Lee AY, Rickles FR, Julian JA, Gent M, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Levine MN. Randomized comparison of low molecular weight heparin and coumarin derivatives on the survival of patients with cancer and venous thromboembolism. *J Clin Oncol* 2005;23(10):2123–2129.
357. Kakkar AK, Levine MN, Kadziola Z, Lemoine NR, Low V, Patel HK, Rustin G, Thomas M, Quigley M, Williamson RC. Low molecular weight heparin, therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer: the fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J Clin Oncol* 2004;22(10):1944–1948.
358. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, Silingardi M, Taliani MR, Miccio M, Imberti D, Poggio R, Ageno W, Pogliani E, Porro F, Zonzin P. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139(1):19–25.
359. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88(3):407–414.
360. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Laßfars G, Leijd B, Linder O, Loogna E. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336(6):393–398.
361. Schulman S. The effect of the duration of anticoagulation and other risk factors on the recurrence of venous thromboembolisms. Duration of Anticoagulation Study Group. *Wien Med Wochenschr* 1999;149(2–4):66–69.
362. Douketis JD, Gu CS, Schulman S, Ghirarduzzi A, Pengo V, Prandoni P. The risk for fatal pulmonary embolism after discontinuing anticoagulant therapy for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2007;147(11):766–774.
363. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Laßfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332(25):1661–1665.
364. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995–1999. *N Z Med J* 2002;115(1155):257–260.
365. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Büller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized

- ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000;18(17):3078–3083.
366. Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivotto I, Conti A, Zanobetti M, Polidori G, Pieralli F, Peiman N, Becattini C, Agnelli G. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2151–2156.
367. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, Pengo V, Ghirarduzzi A, Pattacini C, Testa S, Lensing AW, Tripodi A. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355(17):1780–1789.
368. Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, Bianchi M, Moia M, Ageno W, Vandelli MR, Grandone E, Prandoni P. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366(21):1959–1967.
369. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, Mister R, Gallus A, Ockelford P, Gibbs H, Hague W, Xavier D, Diaz R, Kirby A, Simes J. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367(21):1979–1987.
370. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvanme AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):709–718.
371. Agnelli G, Buñler HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708.
372. Levine MN, Hirsh J, Gent M, Turpie AG, Weitz J, Ginsberg J, Geerts W, LeClerc J, Neemeh J, Powers P. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74(2):606–611.
373. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. Research Committee of the British Thoracic Society. *Lancet* 1992; 340(8824):873–876.
374. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334(7595):674.
375. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism [published erratum appears in *N Engl J Med* 1999 Jul 22;341(4):298]. *N Engl J Med* 1999;340(12):901–907.
376. Akl EA, Labedi N, Barba M, Terrenato I, Sperati F, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(6):CD006650.
377. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, Schunemann H. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD006649.
378. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41(4):985–990.
379. Galie` N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34(6):1219–1263.
380. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D34–D41.
381. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;41(2):462–468.
382. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz` D, Blanco I, Torbicki A, Mellemkjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case-control study. *Thromb Haemost* 2013;110(1):83–91.
383. Wong CL, Szydlo R, Gibbs S, Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(3):201–206.
384. Bonderman D, Jakowitsch J, Redwan B, Bergmeister H, Renner MK, Panzenbock H, Adlbrecht C, Georgopoulos A, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(4):678–684.
385. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(14):1211–1218.
386. Firth AL, Yao W, Ogawa A, Madani MM, Lin GY, Yuan JX. Multipotent mesenchymal progenitor cells are present in endarterectomized tissues from patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298(5):C1217–C1225.
387. Yao W, Firth AL, Sacks RS, Ogawa A, Auger WR, Fedullo PF, Madani MM, Lin GY, Sakakibara N, Thistlethwaite PA, Jamieson SW, Rubin LJ, Yuan JX. Identification of putative endothelial progenitor cells (CD34+CD133+Flk-1+) in endarterectomized tissue of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;296(6):L870–L878.
388. Morris TA, Marsh JJ, Chiles PG, Magan`a MM, Liang NC, Soler X, Desantis DJ, Ngo D, Woods VL Jr. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Blood* 2009;114(9):1929–1936.
389. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Dunkler D, Taghavi S, Klepetko W, Kneussl M, Lang IM. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2007;115(16):2153–2158.
390. Delcroix M, Vonk Noordegraaf A, Fadel E, Lang I, Simonneau G, Naeije R. Vascular and right ventricular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(1):224–232.

391. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, Sakakibara N, Kerr KM, Kim NH, Fedullo PF, Jamieson SW. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94(1):97–103.
392. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz` D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera` JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jar`s X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124(18):1973–1981.
393. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, Bonnet D, Schulze-Neick I, Barst RJ. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet* 2012;379(9815):537–546.
394. Beghetti M, Berger RM, Schulze-Neick I, Day RW, Pulido T, Feinstein J, Barst RJ, Humpl T. Diagnostic evaluation of paediatric pulmonary hypertension in current clinical practice. *Eur Respir J* 2013;42(3):689–700.
395. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, Al-Nahhas A. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48(5):680–684.
396. Seferian A, Helal B, Jar`s X, Girerd B, Price LC, Gu`nther S, Savale L, Dorfmu`ller P, Parent F, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G, Montani D. Ventilation/perfusion lung scan in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2012;40(1):75–83.
397. Lang IM, Plank C, Sadushi-Kolici R, Jakowitsch J, Klepetko W, Maurer G. Imaging in pulmonary hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(12):1287–1295.
398. Mayer E, Jenkins D, Lindner J, D'Armini A, Kloek J, Meyns B, Ilkjaer LB, Klepetko W, Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Simonneau G, Dartevelle P. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141(3):702–710.
399. Cummings KW, Bhalla S. Multidetector computed tomographic pulmonary angiography: beyond acute pulmonary embolism. *Radiol Clin North Am* 2010;48(1):51–65.
400. Sherrick AD, Swensen SJ, Hartman TE. Mosaic pattern of lung attenuation on CT scans: frequency among patients with pulmonary artery hypertension of different causes. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(1):79–82.
401. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Du`ber C, Kreitner KF. Diagnostic performance of state-of-the-art imaging techniques for morphological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2012;22(3): 607–616.
402. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angiography: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;103(6) (Pt 1): 844–850.
403. Jenkins DP, Madani M, Mayer E, Kerr K, Kim N, Klepetko W, Morsolini M, Dartevelle P. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;41(3):735–742.
404. Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, Kneeshaw J, Tsui S, Dunning J, Wheaton E, Klein A, Arrowsmith J, Hall R, Jenkins D. Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378(9800):1379–1387.
405. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(6):748–755.
406. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;99(19):1415–20.
407. Inami T, Kataoka M, Shimura N, Ishiguro H, Yanagisawa R, Taguchi H, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013;6(7):725–736.
408. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, Shimura N, Ishiguro H, Abe T, Tamura Y, Ando M, Fukuda K, Yoshino H, Satoh T. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5(6):756–762.
409. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naejie R, Simonneau G. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41(4):985–90.
410. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, Mayer E, Pepke-Zaba J, Perchenet L, Morganti A, Simonneau G, Rubin LJ. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(25):2127–2134.
411. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369(4):319–329.
412. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, Channick R, Dartevelle P, Jansa P, Lang I, Madani MM, Ogino H, Pengo V, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 Suppl):D92–D99.
413. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, Manecke GR, Thistlethwaite PA, Kerr KM, Channick RN, Fedullo PF, Auger WR. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003;76(5): 1457–1462.
414. Rubin LJ, Hoeper MM, Klepetko W, Galie` N, Lang IM, Simonneau G. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(7):601–607.
415. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973–1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44(5):452–457.
416. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom LC, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, Gibbs JS, Gohlke-Baerwolf C, Gorenek B, Iung B, Kirby M, Maas AH, Morais J, Nihoyannopoulos P, Pieper PG, Presbitero P, Roos-Hesselink JW, Schaufelberger M, Seeland U, Torracca L. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32(24):3147–3197.

417. O'Connor C, Moriarty J, Walsh J, Murray J, Coulter-Smith S, Boyd W. The application of a clinical risk stratification score may reduce unnecessary investigations for pulmonary embolism in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24(12): 1461–1464.
418. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med* 2007;147(3):165–170.
419. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Chunilal S, Crowther M, Wu W, Johnston M, Rodger M, Ginsberg JS. D-dimer testing in pregnant patients: towards determining the next 'level' in the diagnosis of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010; 8(5):1004–1011.
420. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61(2):189–196.
421. Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298(3):317–323.
422. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, Collignon MA, Thiam R, Redheuil A, Meyer G, Frija G. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 2011;258(2):590–598.
423. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195(3):W214–W220.
424. Cahill AG, Stout MJ, Macones GA, Bhalla S. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy using computed-tomographic angiography or ventilation-perfusion. *Obstet Gynecol* 2009;114(1):124–129.
425. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(5):1223–1227.
426. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007; 17(10):2554–2560.
427. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162(10): 1170–1175.
428. Balan KK, Critchley M, Vedavathy KK, Smith ML, Vinjamuri S. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br J Radiol* 1997;70(832):338–340.
429. Bourjeily G, Khalil H, Raker C, Martin S, Auger P, Chalhoub M, Larson L, Miller M. Outcomes of negative multi-detector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 2012; 190(1):105–111.
430. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy: Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36(8):1356–1370.
431. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;101(3):428–438.
432. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, Squizzato A, Steidl L, Middeldorp S, Ageno W. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost* 2013;11(2): 270–281.
433. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106(2):401–407.
434. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, Quinn AJ, Walker ID, Greer IA. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a case series. *BJOG* 2002;109(9):1020–1024.
435. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, Priollet P, Cohen C, Yvelin N, Schved JF, Tournaire M, Borg JY. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *BJOG* 2001;108(11):1134–1140.
436. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl): e691S–e736S.
437. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;146(3):211–222.
438. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, Buerke M, Schleussner E. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21(3):271–276.
439. Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, Fryzek JP, Cetin K, Acquavella J, Baron JA, Sørensen HT. Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010;103(7):947–953.
440. Palumbo A, Cavo M, Bringhen S, Zamagni E, Romano A, Patriarca F, Rossi D, Gentilini F, Crippa C, Galli M, Nozzoli C, Ria R, Marasca R, Montefusco V, Baldini L, Elice F, Callea V, Pulini S, Carella AM, Zambello R, Benevolo G, Magarotto V, Tacchetti P, Pescoto N, Cellini C, Polloni C, Evangelista A, Caravita T, Morabito F, Offidani M, Tosi P, Boccadoro M. Aspirin, warfarin, or enoxaparin thromboprophylaxis in patients with multiple myeloma treated with thalidomide: a phase III, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29(8):986–993.
441. Akl EA, Vasireddi SR, Gunukula S, Yosucio VE, Barba M, Sperati F, Cook D, Schuñemann H. Anticoagulation for patients with cancer and central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD006468.
442. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de Gonzalez A, Canonico M, Reeves G, Beral V. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009;339:b4583.
443. Douma RA, van Sluis GL, Kamphuisen PW, Sohne M, Leebeek FW, Bossuyt PM, Büller HR. Clinical decision rule and D-dimer have lower clinical utility to exclude pulmonary embolism in cancer patients. Explanations and potential ameliorations. *Thromb Haemost* 2010;104(4):831–836.
444. Dentali F, Ageno W, Becattini C, Galli L, Gianni M, Riva N, Imberti D, Squizzato A, Venco A, Agnelli G. Prevalence and clinical history of incidental, asymptomatic pulmonary embolism: a meta-analysis. *Thromb Res* 2010;125(6):518–522.
445. Engelke C, Manstein P, Rummeny EJ, Marten K. Suspected and incidental pulmonary embolism on multidetector-row CT: analysis of technical and morphological factors influencing the diagnosis in a cross-sectional cancer centre patient

- cohort. *Clin Radiol* 2006;61(1):71–80.
446. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging* 2005;5(1):25–26.
447. den Exter PL, Hooijer J, Dekkers OM, Huisman MV. Risk of recurrent venous thromboembolism and mortality in patients with cancer incidentally diagnosed with pulmonary embolism: a comparison with symptomatic patients. *J Clin Oncol* 2011;29(17):2405–2409.
448. Abdel-Razeq HN, Mansour AH, Ismael YM. Incidental pulmonary embolism in cancer patients: clinical characteristics and outcome: a comprehensive cancer center experience. *Vasc Health Risk Manag* 2011;7:153–158.
449. Sun JM, Kim TS, Lee J, Park YH, Ahn JS, Kim H, Kwon OJ, Lee KS, Park K, Ahn MJ. Unsuspected pulmonary emboli in lung cancer patients: the impact on survival and the significance of anticoagulation therapy. *Lung Cancer* 2010;69(3):330–336.
450. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, Nieto JA, Todoli JA, Samperiz AL, Monreal M. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100(1):26–31.
451. Nieto JA, Camara T, Gonzalez-Higueras E, Ruiz-Gimenez N, Guijarro R, Marchena PJ, Monreal M, RIETE I. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100(5):789–796.
452. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine (Baltimore)* 1999;78(5):285–291.
453. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, Dao V, Kovacs MJ, Ramsay TO, Rodger MA, Zhang J, Lee AY, Meyer G, Wells PS. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012;126(4):448–454.
454. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, Monreal M. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100(3):435–439.
455. Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. *J Thromb Haemost* 2009;7(5):760–765.
456. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, Ali SS, Shapira I, Greben C, Nier-Shoulson N, Akerman M, Lesser M, Budman DR. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012;20(11):2865–2872.
457. Trujillo-Santos J, Prandoni P, Rivron-Guillot K, Roman P, Sanchez R, Tiberio G, Monreal M. Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2008;6(2):251–255.
458. Sørensen HT, Svaerke C, Farkas DK, Christiansen CF, Pedersen L, Lash TL, Prandoni P, Baron JA. Superficial and deep venous thrombosis, pulmonary embolism and subsequent risk of cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(4):586–593.
459. Di Nisio M, Otten HM, Piccioli A, Lensing AW, Prandoni P, Büller HR, Prins MH. Decision analysis for cancer screening in idiopathic venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2005;3(11):2391–2396.
460. Doormaal FF, Terpstra W, Van Der Griend R, Prins MH, Nijziel MR, Van De Ree MA, Büller HR, Dutilh JC, ten Cate-Hoek A, Van Den Heiligenberg SM, Van Der Meer J, Otten JM. Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011;9(1):79–84.
461. Farge D, Debourdeau P, Beckers M, Baglin C, Bauersachs RM, Brenner B, Brilhante D, Falanga A, Gerotzafias GT, Haim N, Kakkar AK, Khorana AA, Lecumberri R, Mandala M, Marty M, Monreal M, Mousa SA, Noble S, Pabinger I, Prandoni P, Prins MH, Qari MH, Streiff MB, Syrigos K, Bounameaux H, Büller HR. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11(1):56–70.
462. Mandala M, Falanga A, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22 Suppl 6:vi85–vi92.
463. Paddon AJ. Incidental pulmonary embolism detected by routine CT in patients with cancer. *Cancer Imaging* 2005;5(1):25–26.
464. Montagnana M, Cervellin G, Franchini M, Lippi G. Pathophysiology, clinics and diagnostics of non-thrombotic pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2011;31(4):436–444.
465. Bach AG, Restrepo CS, Abbas J, Villanueva A, Lorenzo-Dus MJ, Schöpf R, Imanaka H, Lehmkuhl L, Tsang FH, Saad FF, Lau E, Rubio Alvarez J, Battal B, Behrmann C, Spielmann RP, Surov A. Imaging of nonthrombotic pulmonary embolism: biological materials, nonbiological materials, and foreign bodies. *Eur J Radiol* 2013;82(3):e120–e141.
466. Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ J* 2007;71(5):772–775.
467. Wolf F, Scherthaner RE, Dirisamer A, Schoder M, Funovics M, Kettenbach J, Langenberger H, Stadler A, Loewe C, Lammer J, Cejna M. Endovascular management of lost or misplaced intravascular objects: experiences of 12 years. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(3):563–568.
468. Parisi DM, Koval K, Egol K. Fat embolism syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2002;31(9):507–512.
469. Jorens PG, Van ME, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2009;34(2):452–474.
470. Lin CC, Liu PH, Kao SJ, Chen HI. Effects of phorbol myristate acetate and sivelestat on the lung injury caused by fat embolism in isolated lungs. *J Biomed Sci* 2012;19:3.
471. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med* 1992;20(8):1169–1177.
472. Muth CM, Shank ES. Gas embolism. *N Engl J Med* 2000;342(7):476–482.
473. Knight M, Berg C, Brocklehurst P, Kramer M, Lewis G, Oats J, Roberts CL, Spong C, Sullivan E, van Roosmalen J, Zwart J. Amniotic fluid embolism incidence, risk factors and outcomes: a review and recommendations. *BMC Pregnancy Childbirth* 2012;12:7.
474. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med* 2003;115(3):228–232.