



**ESC**

European Society  
of Cardiology

European Heart Journal (2019) 00, 1–61

doi:10.1093/eurheartj/ehz405

**ESC GUIDELINES**



## **2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS)**

**The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)**

**Authors/Task Force Members:** Stavros V. Konstantinides\* (Chairperson) (Germany/Greece), Guy Meyer\* (Co-Chairperson) (France), Cecilia Becattini (Italy), Héctor Bueno (Spain), Geert-Jan Geersing (Netherlands), Veli-Pekka Harjola (Finland), Menno V. Huisman (Netherlands), Marc Humbert<sup>1</sup>(France), Catriona Sian Jennings (United Kingdom), David Jiménez (Spain), Nils Kucher (Switzerland), Irene Marthe Lang (Austria), Mareike Lankeit (Germany), Roberto Lorusso (Netherlands), Lucia Mazzolai (Switzerland), Nicolas Meneveau (France), Fionnuala Ní Áinle (Ireland), Paolo Prandoni (Italy), Piotr Pruszczyk (Poland), Marc Righini (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Eric Van Belle (France), José Luis Zamorano (Spain)

**Руководство 2019 года по диагностике и лечению острой эмболии легочной артерии. Разработано совместно с Европейским респираторным обществом**

**Перевод А.А. Науменко, В.С. Гороховского**



## Содержание

<b>1. Преамбула</b>	5
<b>2. Введение</b>	8
2.1. Зачем нам нужны новые рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА?	8
2.2. Что нового в рекомендациях 2019 года?	9
2.2.1. Новые/пересмотренные концепции в 2019 году	9
2.2.2. Изменения в рекомендациях 2014 – 19 годов	10
2.2.3. Основные новые рекомендации 2019 года	10
<b>3. Общие соображения</b>	12
3.1. Эпидемиология	12
3.2. Предрасполагающие факторы	13
3.3. Патофизиология и детерминанты исходов заболевания	16
<b>4. Диагностика</b>	20
4.1. Клиническая картина	20
4.2. Оценка клинической (пред-тестовой) вероятности	21
4.3. Ограничения чрезмерного использования диагностических тестов	22
4.4. D-димеры	23
4.4.1. Границы D-димеров с поправкой на возраст	24
4.4.2. Пороговые значения D-димеров, адаптированные к клинической вероятности	25
4.4.3. Анализ D-димеров у постели больного	25
4.5. Компьютерная томография легочных артерий	26
4.6. Сцинтиграфия легких	28
4.7. Пульмональная ангиография	30
4.8. МР-ангиография легких	31
4.9. Эхокардиография	33
4.10. Компрессионное УЗИ	33
4.12. КТ венография	37
<b>5. Оценка тяжести легочной эмболии и риска ранней смерти</b>	37
5.1. Клинические параметры тяжести ТЭЛА	38
5.2. Визуализация размеров и функции правого желудочка	38
5.2.1. Эхокардиография	38
5.2.2. Компьютерная томография легочных артерий	39
5.3. Лабораторные показатели	40
5.3.1. Маркеры острого повреждения миокарда	40
5.3.2. Маркеры дисфункции правого желудочка	41
5.3.3. Другие лабораторные показатели	41
5.4. Комбинированные параметры и шкалы для оценки тяжести легочной эмболии	42
5.5. Интеграция отягчающих условий и сопутствующих заболеваний при оценке риска острой легочной эмболии	43
5.6. Прогностическая оценка	44
<b>6. Лечение в острой стадии</b>	48
6.1. Гемодинамическая и респираторная поддержка	48
6.1.1. Оксигенотерапия и вентиляция	48
6.1.2. Фармакотерапия острой правожелудочковой недостаточности	49
6.1.3. Механическая поддержка кровообращения и оксигенация	51
6.1.4. Расширенное жизнеобеспечение при остановке сердца	51
6.2. Первоначальная антикоагуляция	52
6.2.1. Парентеральные антикоагулянты	52
6.2.2. Оральные НОАК	52



6.2.3. Антагонисты витамина К	54
<b>6.3. Реперфузионная терапия</b>	54
6.3.1. Системный тромболитис	54
6.3.2. Чрескожная катетер-направленная терапия	57
6.3.3. Хирургическая эмболектomia	58
6.4. Мультидисциплинарная команда по лечению ТЭЛА	59
6.5. Вена кава фильтр	59
<b>7. Интегрированная, адаптированная к рискам диагностика и терапия</b>	65
7.1. Диагностические стратегии	65
7.1.1. Подозрение на ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой	66
7.1.2. Подозрение на ТЭЛА со стабильной гемодинамикой	68
7.1.2.1. Стратегия на основе КТА легочных артерий	68
7.1.2.2.. Стратегия на основании вентиляционно/перфузионной сцинтиграфии	68
7.2. Терапевтические стратегии	69
7.2.1. Неотложная терапия ТЭЛА высокого риска	69
7.2.2. Лечение ТЭЛА промежуточного риска	70
7.2.3. Лечение ТЭЛА низкого риска: отбор для ранней выписки и амбулаторного лечения	73
<b>8. Хроническое лечение и профилактика рецидивов</b>	75
8.1. Оценка риска рецидива венозной тромбоэмболии	77
8.2. Риск кровотечения, связанный с приемом антикоагулянтов	78
8.3. Схемы и сроки лечения препаратами НОАК и антитромбоцитарными препаратами	79
8.4. Тактика ведения онкологических пациентов с ТЭЛА	83
<b>9. ТЭЛА и беременность</b>	87
9.1. Эпидемиология и факторы риска ТЭЛА при беременности	87
9.2. Диагностика ТЭЛА при беременности	87
9.2.1. Клинические предикторы и D-димеры	87
9.2.2. Визуализационные исследования	88
9.3. Лечение ТЭЛА при беременности	90
9.3.1. Роль мультидисциплинарной кардиологической бригады	93
9.4. Эмболия околоплодными водами	93
<b>10. Отдаленные последствия ТЭЛА</b>	96
10.1. Персистирующие симптомы и ограничения после ТЭЛА	97
10.2. Хроническая легочная гипертензия после ТЭЛА	98
10.2.1. Эпидемиология, патофизиология и естественное течение	98
10.2.2. Клинические проявления и диагностика	99
10.2.3. Хирургическое лечение	102
10.2.4. Баллонная ангиопластика легочной артерии	103
10.2.5. Фармакологическое лечение	104
10.3. Стратегии наблюдения за пациентами после ТЭЛА	106
<b>11. Нетромботическая ТЭЛА</b>	109
<b>12. Ключевые сообщения</b>	109
<b>13. Пробелы в доказательствах</b>	112
<b>14. Научно обоснованные доказательства «делать или не делать» в этих рекомендациях</b>	114
<b>16. Литературные источники</b>	117
<b>Рекомендации</b>	
4.11. Рекомендации по диагностике	35
5.7. Рекомендации по оценке прогноза	47
6.6. Рекомендации по лечению легочной эмболии высокого риска в острой стадии	61
6.7. Рекомендации по лечению легочной эмболии промежуточного и низкого риска	



в острой стадии	62
6.8. Рекомендации по мультидисциплинарной команде по лечению легочной эмболии	63
6.9. Рекомендации по имплантации кава фильтра	64
6.10. Рекомендации по ранней выписке и амбулаторном лечении	64
8.4. Рекомендации по режиму дозирования и продолжительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛАу пациентов без онкологической патологии	81
8.6. Рекомендации по режиму дозирования и продолжительности антикоагулянтной терапии после ТЭЛА у пациентов с активной онкологической патологией	86
9.5. Рекомендации по тактике ведения ТЭЛА при беременности	95
10.4. Рекомендации по дальнейшему наблюдению после перенесенной ТЭЛА	109

## Таблицы

Таблица 1. Классы рекомендаций	7
Таблица 2. Уровни доказательности	7
Таблица 3. Предрасполагающие факторы венозного тромбэмболизма	15
Таблица 4. Определение гемодинамической нестабильности, определяющей легочную эмболию высокого риска	19
Таблица 5. Пересмотренная шкала Geneva клинического прогноза легочной эмболии	24
Таблица 6. Визуализационные тесты для выявления легочной эмболии	27
Таблица 7. Оригинальная и упрощенная шкала тяжести ТЭЛА PESI	43
Таблица 8. Классификация тяжести легочной эмболии и риска ранней (внутригоспитальной или 30-ти дневной) смерти	45
Таблица 9. Лечение правожелудочковой недостаточности в остром периоде легочной эмболии высокого риска	49
Таблица 10. Тромбозис. Режимы дозирования и противопоказания	56
Таблица 11. Категоризация факторов риска возникновения венозной тромбоэмболии на основе риска рецидива в течение длительного времени	76
Таблица 12. Расчетная поглощаемая доза радиации при исследованиях для диагностики легочной эмболии (на основании различных ссылок)	96
Таблица 13. Факторы риска и предрасполагающие состояния для развития хронической легочной гипертензии	101

## Рисунки

Рисунок 1. Тенденции ежегодных показателей заболеваемости и смертности от легочной эмболии во всем мире на основе данных, полученных из различных источников	13
Рисунок 2. Основные факторы, способствующие гемодинамическому коллапсу и смерти от острой тромбоэмболии легочной артерии	18
Рисунок 3. Графическая презентация трансторакальных эхокардиографических параметров при оценке перегрузки правого желудочка	32
Рисунок 4. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска, проявляющейся гемодинамической нестабильностью	65
Рисунок 5. Диагностический алгоритм для пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска без гемодинамической нестабильности	67
Рисунок 6. Терапевтическая стратегия лечения ТЭЛА с коррекцией на риск	71
Рисунок 7. Диагностическое клиническое обследование при подозрении на ТЭЛА во время беременности и до 6 недель после родов	93
Рисунок 8. Долгосрочные стратегия наблюдения и диагностического обследования после перенесенной эмболии легочной артерии	108



## Список сокращений

BNP - Brain natriuretic peptide - мозговой натрийуретический пептид

NT-pro BNP - N-terminal pro b-type Natriuretic Peptide N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида

PESI Pulmonary Embolism Severity Index – индекс тяжести легочной эмболии

sPESI – simplified Pulmonary Embolism Severity Index – упрощенный индекс тяжести легочной эмболии

V/Q сканирование - вентиляционно/перфузионное сканирование легких

АВК – антагонисты витамина К

ВТЭ – венозный тромбоэмболизм

ДЗЛК – давление заклинивания легочных капилляров

ДЛА – давление в легочной артерии

КТ компьютерная томография

КТЛА – компьютерная томографическая ангиография легочной артерии

ЛЖ – левый желудочек

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

МРА – магнитно-резонансная ангиография

НМГ – низко-молекулярный гепарин

НОАК – новые оральные антикоагулянты, оральные не антагонисты витамина К

НФГ – нефракционированный гепарин

ПЖ – правый желудочек

ТГВ – тромбоз глубоких вен

ТТЭХОКГ – трансторакальная эхокардиография

ХТЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЭОВ – эмболия околоплодными водами



## 1. Преамбула

Представленное руководство обобщает и оценивает имеющиеся доказательные данные с целью оказания помощи медицинским работникам в предложении лучших диагностических и терапевтических стратегий при лечении отдельно взятого пациента с острой эмболией легочной артерии. Руководства и рекомендации должны способствовать принятию решений медицинскими работниками в их повседневной практике. Тем не менее, окончательное решение, касающееся индивидуального пациента, должно приниматься ответственным медицинским работником в консультации с пациентом и соответствующим лицом, осуществляющим непосредственный уход за пациентом.

Большое количество руководств было выпущено в последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC), а также другими сообществами и организациями. Из-за их влияния на клиническую практику были установлены критерии качества для разработки рекомендаций, чтобы все решения были прозрачными для конечного пользователя. Рекомендации по формулированию и выпуску руководств ESC можно найти на веб-сайте ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ESC представляют официальную позицию в отношении данной темы и регулярно обновляются.

ESC реализует ряд регистров, которые необходимы для оценки диагностических/терапевтических процессов, использования ресурсов и приверженности рекомендациям. Эти регистры нацелены на обеспечение лучшего понимания медицинской практики в Европе и во всем мире на основе доказательных данных, полученных во время обычной клинической практики.

Рекомендации разрабатываются вместе с производными учебными материалами, посвященными культурным и профессиональным потребностям кардиологов и смежных специалистов. Сбор высококачественных данных наблюдений в соответствующий промежуток времени после выпуска Руководства ESC поможет оценить уровень выполнения рекомендаций, проверяя в приоритетном порядке ключевые конечные точки, определенные рекомендациями ESC, комитетом по образованию и членами издательской группы.



Члены этой целевой группы были отобраны ESC, включая представителей соответствующих профильных групп ESC, чтобы представлять специалистов, занимающихся оказанием медицинской помощи пациентам с данной патологией. Отдельные эксперты провели подробный обзор опубликованных данных по тактике ведения в соответствии с рекомендациями Комитета ESC по издательству практических рекомендаций (CPG). Была проведена тщательная оценка диагностических и терапевтических процедур, включая оценку соотношения риска и пользы. Уровень доказательности и сила рекомендации конкретных вариантов лечения были взвешены и оценены в соответствии с заранее определенными шкалами, как указано в **Таблицах 1 и 2**.

Эксперты издательской группы предоставили формы декларации интересов для всех отношений, которые могут быть восприняты как реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Эти формы были собраны в один файл и доступны на веб-сайте ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларациях, возникающих в течение периода написания данного руководства, было сообщено ESC. Целевая группа получила всю финансовую поддержку от ESC без какого-либо участия со стороны медицинской индустриальной отрасли.

Комитет ESC по издательству практических рекомендаций (CPG) контролирует и координирует подготовку новых руководств. Комитет также несет ответственность за процесс одобрения настоящих рекомендаций, которые подвергаются обширному пересмотру со стороны CPG и внешних экспертов. После соответствующего пересмотра Руководство утверждается всеми экспертами, участвующими в работе издательской группы. Доработанный документ одобряется CPG для публикации в Европейском кардиологическом журнале. Рекомендации были разработаны после тщательного изучения научных и медицинских знаний и доказательств, имеющихся до настоящего времени.

Задача разработки Рекомендаций ESC также включает в себя создание образовательных инструментов и программ реализации этих рекомендаций, в том числе карманной версии рекомендаций, сводных слайдов, буклетов с необходимыми сообщениями, сводных карточек для неспециалистов и электронной версии для электронных приложений (смартфоны и т. п.). Эти версии являются сокращенными, и, таким образом, для получения более подробной информации



пользователь должен всегда иметь доступ к полнотекстовой версии Руководства, которая свободно доступна на веб-сайте ESC и размещена на веб-сайте Европейского кардиологического журнала (EHJ). Национальным обществам ESC рекомендуется одобрить, перевести и внедрить все Руководства ESC. Программы внедрения необходимы, так как было показано, что тщательная приверженность клиническим рекомендациям может положительно влиять на исход заболевания.

**Таблица 1. Классы рекомендаций**

Классы рекомендаций	Определение	Возможная формулировка для использования
<b>Класс I</b>	Доказательства и/или общее согласие в отношении того, что данное лечение или процедура является благоприятным, полезным, эффективным	Данное лечение/манипуляция рекомендовано/показано
<b>Класс II</b>	Противоречивые данные и расхождение во мнениях относительно полезности/эффективности данного лечения или процедуры	
<b>Класс IIa</b>	Вес доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности данного лечения или процедуры	Следует рассмотреть
<b>Класс IIb</b>	Менее обоснованные доказательства/мнения относительно полезности/эффективности данного лечения или процедуры	Можно рассмотреть
<b>Класс III</b>	Доказательства и/или общее согласие в отношении того, что данное лечение или процедура не является полезным/эффективным, а в некоторых случаях может быть вредным	Не рекомендовано

**Таблица 2. Уровни доказательности**

<b>Уровень доказательности А</b>	Доказательства получены из мультицентровых РКИ или мета-анализов
<b>Уровень доказательности В</b>	Доказательства получены из одноцентровых РКИ или больших, не рандомизированных исследований
<b>Уровень доказательности С</b>	Консенсусное мнение экспертов и/или доказательства из небольших или ретроспективных исследований, регистров





Профессионалам здравоохранения рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ESC при осуществлении своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ESC никоим образом не отменяют какую-либо индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точечных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом или лицом, осуществляющим уход за пациентом, где это уместно и/или необходимо. Кроме того, медицинский работник обязан проверять правила и положения, применимые в каждой стране к лекарствам и устройствам на момент их назначения.

## **2. Введение**

### **2.1. Зачем нам нужны новые рекомендации по диагностике и лечению ТЭЛА?**

Этот документ логически вытекает из предыдущих Руководств ESC, посвященных клиническому ведению при тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), опубликованных в 2000, 2008 и 2014 годах. Многие рекомендации были сохранены или их обоснованность была подтверждена; однако новые данные расширили или изменили наши знания в отношении оптимальных методов диагностики, оценки и лечения пациентов с ТЭЛА. Эти новые перспективы были интегрированы в ранее полученные знания и предположения объективно подтвержденных стратегий ведения пациентов с предполагаемой или подтвержденной ТЭЛА, когда это возможно. ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)). Эти рекомендации сфокусированы на диагностике и лечении больных с острой ТЭЛА. Для дальнейшей диагностики, конкретно связанной с диагностикой и лечением тромбоза глубоких вен (ТГВ), имеется ссылка на совместный консенсусный документ рабочих групп ESC по заболеваниям аорты и периферических сосудов, а также легочной циркуляции и функции правого желудочка. [1]



## 2.2. Что нового в Руководстве 2019 года?

### 2.2.1. Новые/пересмотренные концепции в 2019 году

#### Диагностика

Предельные значения D-димеров, скорректированные с учетом возраста или клинической вероятности, можно использовать в качестве альтернативы фиксированному предельному значению. Предоставляется обновленная информация о дозе облучения при использовании КТА и сканировании легких для диагностики ТЭЛА (Таблица 6).

#### Оценка риска

Дано четкое определение гемодинамической нестабильности и ТЭЛА высокого риска (Таблица 4). В дополнение к сопутствующим/усугубляющим состояниям и общему риску смерти рекомендуется проводить оценку степени тяжести ТЭЛА и раннего риска, связанного с ТЭЛА. Дано четкое предостережение о том, что дисфункция правого желудочка (ПЖ) может присутствовать и влиять на ранние результаты у пациентов с «низким риском» на основании баллов по клиническому риску.

#### Лечение в острой стадии

Тщательно переработанный раздел по гемодинамической и респираторной поддержке при ТЭЛА высокого риска (Раздел 6.1.). Предложенный алгоритм лечения предлагается для ТЭЛА с высокой степенью риска (Дополнительный рисунок 1). НОАК рекомендуются в качестве антикоагулянтов первой линии выбора у пациента, имеющих показания для приема НОАК; антагонисты витамина К являются альтернативой НОАК. Алгоритм управления, скорректированный с учетом риска (Рисунок 6), был пересмотрен с учетом клинической тяжести ТЭЛА, усугубляющих состояний/сопутствующей патологии и наличия дисфункции ПЖ.

#### Хроническое лечение в первые 3 месяца.

Факторы риска рецидива венозной тромбоэмболии (ВТЭ) были классифицированы по высокому, среднему или низкому риску рецидива (Таблица 11). Обсуждались потенциальные показания для расширенной антикоагулянтной терапии, в том числе наличие минимального переходного или обратимого фактора риска для индекса ТЭЛА, любой сохраняющийся фактор риска или отсутствие идентифицируемого фактора риска. Терминология, такая как «спровоцированная» или «неспровоцированная» ТЭЛА/ВТЭ, больше не поддерживается Руководством, поскольку она потенциально вводит в заблуждение и не помогает при принятии решений относительно продолжительности антикоагуляции.

Оценки рецидивов ВТЭ представлены и обсуждены параллельно с оценками кровотечений у пациентов, получающих антикоагулянтное лечение (Дополнительные таблицы 13 и 14 соответственно). Передозировка дозы препаратов аписабан или ривароксабан в течение длительного времени должна быть рассмотрена после первых 6 месяцев лечения.

#### ТЭЛА при онкологическом заболевании

Эдоксабан или ривароксабан следует рассматривать в качестве альтернативы НМГ, при этом следует предостеречь пациентов с онкологией желудочно-кишечного тракта в плане повышенного риска желудочных кровотечений при использовании НОАК.

#### ТЭЛА при беременности

При подозреваемой ТЭЛА при беременности предлагается специальный диагностический алгоритм (Рисунок 7). Предоставляется обновленная информация о дозе облучения, связанной с диагностическими тестами для выявления ТЭЛА при беременности (Таблица 12).

#### Долгосрочные последствия

Для обеспечения оптимального перехода от стационарного к амбулаторному и домашнему лечению предлагается интегрированная модель ухода за пациентами после ТЭЛА. Рекомендации по уходу за пациентами были распространены на весь спектр симптомов после ТЭЛА и функциональные ограничения, а не только на хроническую легочную гипертензию после ТЭЛА. Предлагается новый комплексный алгоритм наблюдения пациентов после острой ТЭЛА (Рисунок 8).



### 2.2.2. Изменения в рекомендации 2014-19 годов

Рекомендация	2014	2019
Спасительная тромболитическая терапия рекомендуется у пациентов с нестабильной гемодинамикой.	IIa	I
Хирургическая эмболектомия или катетер-ориентированное лечение должны рассматриваться в качестве альтернативы спасительной тромболитической терапии у пациентов с нестабильной гемодинамикой.	IIb	IIa
Следует учитывать, что измерения D-димеров и правила клинического прогнозирования исключают ТЭЛА во время беременности или в послеродовом периоде.	IIb	IIa
Дальнейшая оценка может быть рассмотрена у выживших пациентов с бессимптомной ТЭЛА с повышенным риском развития хронической легочной гипертензии.	III	IIb

### 2.2.3. Основные новые рекомендации 2019 года

<b>Диагностика</b>	
Тест на D-димеры, использующий скорректированный по возрасту порог или адаптированный к клинической вероятности, должен рассматриваться как альтернатива фиксированному порогу.	IIa
Если положительный проксимальный тест при выполнении компрессионной ультрасонографии используется для подтверждения ТЭЛА, оценка риска должна рассматриваться как руководство к действию.	IIa
Вентиляционно-перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография может быть рассмотрена для диагностики ТЭЛА.	IIb
<b>Оценка риска</b>	
Оценка правого желудочка с помощью визуализации или лабораторных биомаркеров должна быть рассмотрена, даже при наличии низкого балла по шкале <i>PESI</i> или <i>sPESI</i> - 0.	IIa
Валидированные шкалы, объединяющие клинические, визуализационные и лабораторные прогностические факторы, могут рассматриваться для дальнейшей стратификации тяжести ТЭЛА.	IIb
<b>Лечение в острую стадию</b>	
При наличии показаний для начала приема НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан), НОАК являются рекомендуемыми антикоагулянтами для лечения ТЭЛА.	I
Следует рассмотреть возможность создания междисциплинарных бригад для ведения пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточного уровня риска, в зависимости от ресурсов и опыта, имеющихся в каждом стационаре.	IIa
ЭКМО может рассматриваться в сочетании с хирургической эмболектомией или катетер-ориентированным лечением при рефрактерном коллапсе кровообращения или остановке сердца.	IIb
<b>Хроническое лечение и профилактика рецидивов</b>	



У пациентов с антифосфолипидным синдромом рекомендуется бессрочное лечение антагонистами витамина К.	I
Расширенная антикоагуляция должна рассматриваться у пациентов без идентифицируемого фактора риска развития ТЭЛА.	IIa
Расширенная антикоагуляция должна рассматриваться у пациентов с незначительными транзиторными/обратимыми факторами риска развития ТЭЛА.	IIa
Снижение дозы апиксабана или ривароксабана следует рассмотреть после первых 6 месяцев лечения.	IIa
<b>ТЭЛА и онкология</b>	
Эдоксабан или ривароксабан следует рассматривать как альтернативу НМГ, за исключением пациентов со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта.	IIa
<b>ТЭЛА и беременность</b>	
Эмболия амниотической жидкостью должна рассматриваться у беременной или родильницы с необъяснимой гемодинамической нестабильностью или ухудшением дыхания и диссеминированным внутрисосудистым свертыванием.	IIa
Тромболизис или хирургическая эмболэктомия должны рассматриваться у беременных женщин с ТЭЛА высокого риска.	IIa
НОАК не рекомендуются во время беременности или кормления грудью.	III
<b>Лечение после ТЭЛА и отдаленные последствия</b>	
Рекомендуется регулярная клиническая оценка через 3 - 6 месяцев после острой ТЭЛА.	I
Интегрированная модель лечения рекомендуется после острой ТЭЛА для обеспечения оптимального перехода от стационарного этапа к амбулаторному лечению.	I
Рекомендуется, чтобы симптомные пациенты с несовпадающими дефектами перфузии при вентиляционно-перфузионном сканировании через три месяца после острой ТЭЛА, были направлены в экспертный центр легочной гипертензии с учетом результатов эхокардиографии, натрийуретического пептида и/или тестов на сердечно-легочную физическую нагрузку.	I



## 3. Общие соображения

### 3.1. Эпидемиология

Венозная тромбоземболия (ВТЭ), клинически проявляющаяся как тромбоз глубоких вен (ТГВ) или ТЭЛА, глобально занимает третье место по частоте после ОКС, инфаркта миокарда и инсульта. [2] В эпидемиологических исследованиях годовые показатели заболеваемостью ТЭЛА варьируют от 39 до 115 на 100 000 населения; что касается ТГВ, показатели заболеваемости колеблются от 53 до 162 на 100 000 населения. [3,4] Перекрестные статистические данные показывают, что частота ВТЭ почти в восемь раз выше у лиц в возрасте старше 80 лет, чем в пятидесятилетнем возрасте. [3] Параллельно, лонгитюдные исследования (*длительное, непрерывное или периодическое наблюдение одних и тех же субъектов*) [Примечание переводчика] выявили тенденцию роста ежегодных показателей заболеваемостью ТЭЛА. [4] Совместно с существенными госпитальными и предотвратимыми и косвенными ежегодными затратами на ВТЭ (по оценкам, до €8,5 млрд в Европейском союзе) [8], эти данные демонстрируют важность ТЭЛА и ТГВ для стареющего населения в Европе и других регионах мира. Они также предполагают, что ВТЭ будет увеличивать нагрузку на систему здравоохранения во всем мире в будущем.

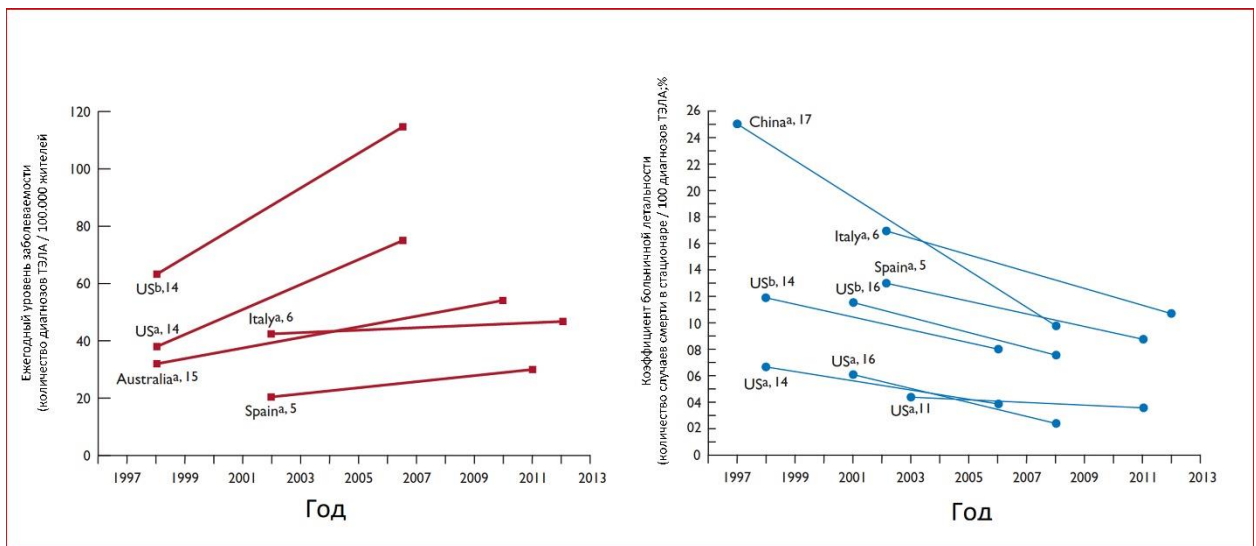
ТЭЛА может вызывать не менее 300 000 смертей в год в США, что является высоким показателем среди причин смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. [3] В шести европейских странах с общей численностью населения 454,4 миллиона человек, в 2004 году согласно оценкам на основе эпидемиологической модели, более 370 000 смертей были связаны с ВТЭ. [9] Из этих пациентов 34% умерли внезапно или в течение нескольких часов после острого события, прежде чем терапия могла быть начата или вступила в силу. У других пациентов смерть наступила от острой ТЭЛА, которая была диагностирована после смерти у 59%, и только у 7% пациентов, которые умерли рано, ТЭЛА была правильно диагностирована до смерти. [9]

Анализ временных тенденций в популяциях Европы, Азии и Северной Америки показывает, что показатели летальности при острой ТЭЛА могут снижаться. [4-7,10,11] Более широкое использование самых эффективных методов лечения и вмешательств и, возможно, лучшая приверженность рекомендациям, [12,13] скорее всего, оказало значительное положительное влияние на прогноз



ТЭЛА в последние годы. Однако, в современную эпоху также наблюдается тенденция к гипердиагностике (субсегментарной или даже несуществующей) ТЭЛА [14], и это, в свою очередь, может привести к ложному снижению показателей летальности за счет возрастания знаменателя, то есть общего числа случаев заболевания.

На **Рисунке 1** обобщены существующие данные о глобальных тенденциях в отношении ТЭЛА, подчеркивая увеличение показателей заболеваемости параллельно с уменьшением летальности в течение 15 лет. Исследования показали, что у детей ежегодная частота ВТЭ составляет 53 - 57 на 100 000 среди госпитализированных пациентов, [19,20] и 1,4 - 4,9 на 100 000 в общей популяции. [21,22]



**Рисунок 1.** Тенденции изменения ежегодной заболеваемости (левая панель) и летальности (правая панель) при ТЭЛА во всем мире на основе данных, извлеченных из различных источников. [5, 6, 11, 14-17] Воспроизведено с разрешения JACC 2016; 67: 976-90.

<sup>a</sup> ТЭЛА указана в качестве основного диагноза; <sup>b</sup> Рассмотрен любой из перечисленных кодов ТЭЛА.

### 3.2. Предрасполагающие факторы

Существует обширная коллекция предрасполагающих факторов окружающей среды и генетических факторов для ВТЭ, а также факторов, предрасполагающих к воздействию (рискам), которые приведены в **Таблице 3**. ВТЭ считается следствием взаимодействия между пациентом - обычно постоянными факторами риска и установками, обычно временными факторами риска. Поскольку категоризация временных и постоянных факторов риска для ВТЭ важна для оценки



риска рецидива и, следовательно, для принятия решений по хронической антикоагуляции, она обсуждается в более подробном рассмотрении этих рекомендаций.

Тяжелые травмы, хирургические вмешательства, переломы нижних конечностей и замена суставов, а также повреждение спинного мозга являются серьезными провоцирующими факторами развития ВТЭ. [23, 24] Онкологические заболевания - также общепризнанные предрасполагающие факторы для ВТЭ. Риск ВТЭ варьирует в зависимости от различных типов рака; [25,26] рак поджелудочной железы, гематологические злокачественные новообразования, рак легких, рак желудка и рак головного мозга несут наибольший риск развития ВТЭ. [27,28], кроме того, онкология — это сильный фактор риска смертности от всех причин после эпизода ВТЭ. [29]

Пероральные контрацептивы, содержащие эстроген, связаны с повышенным риском ВТЭ, и использование противозачаточных средств является наиболее частым фактором риска ВТЭ у женщин репродуктивного возраста. [30-32] Более конкретно, комбинированные оральные контрацептивы (содержащие как эстроген, так и прогестаген) связаны с увеличением риска ВТЭ примерно в двадцать раз по сравнению с исходным уровнем. [32,33] В целом, абсолютный риск ВТЭ остается низким у большинства из более 100 миллионов пользователей комбинированных оральных контрацептивов во всем мире, [34] однако факторы риска ВТЭ, включая тяжелую наследственную тромбофилию (обсуждается в разделе 8), [35] увеличивают этот риск. Комбинированные оральные контрацептивы третьего поколения, содержащие прогестагены, такие как дезогестрелоргестоден, связаны с более высоким риском ВТЭ, чем комбинированные пероральные контрацептивы второго поколения, которые содержат прогестагены, такие как левоноргестрел или норгестрел. [36,37] С другой стороны, внутриматочные устройства с гормональным высвобождением и некоторые таблетки, содержащие только прогестерон (используемые в противозачаточных дозах), не связаны со значительным увеличением риска ВТЭ [33,38] и, следовательно, после консультирования и полной оценки рисков, эти варианты часто предлагаются женщинам с персональным или семейным анамнезом ВТЭ.



**Таблица 3. Факторы, предрасполагающие к венозной тромбоземболии (модифицированные данные *Rogers et al.* [23] и *Anderson and Spencer* [24]).**

**Сильные факторы риска (OR > 10)**

Перелом нижней конечности  
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности или мерцательной аритмии (в течение предыдущих 3 месяцев)  
Замена тазобедренного или коленного сустава  
Тяжелая травма  
Инфаркт миокарда (в течение предыдущих 3 месяцев)  
Перенесенная ВТЭ  
Повреждение спинного мозга

**Умеренные факторы риска (OR 2-9)**

Артроскопическая хирургия коленного сустава  
Аутоиммунные заболевания  
Переливание крови  
Центральные венозные линии  
Внутривенные катетеры и электроды  
Химиотерапия  
Застойная сердечная недостаточность или дыхательная недостаточность  
Эритропоэтин-стимулирующие препараты  
Заместительная гормональная терапия (зависит от состава)  
Оплодотворение in vitro  
Пероральная контрацептивная терапия  
Послеродовый период  
Инфекция (особенно пневмония, инфекция мочевыводящих путей и ВИЧ)  
Воспалительное заболевание кишечника  
Рак (наибольший риск метастатического заболевания)  
Инсульт с парезами в конечностях  
Тромбоз поверхностных вен  
Тромбофилия

**Слабые факторы риска (OR < 2)**

Постельный режим более 3-х суток  
Сахарный диабет  
Артериальная гипертензия  
Неподвижность из-за сидения (например, длительные автомобильные или воздушные путешествия)  
Возраст  
Лапароскопическая хирургия (например, холецистэктомия)  
Ожирение  
Беременность  
Варикозно расширенные вены

У женщин в постменопаузе, получающих заместительную гормональную терапию, риск ВТЭ варьирует в широких пределах в зависимости от используемого препарата. [39]





Инфекция является частым триггером ВТЭ. [23,40,41]

У детей ТЭЛА обычно ассоциируется с ТГВ и редко бывает спровоцированным. Серьезные хронические медицинские состояния и центральные венозные линии считаются вероятными триггерами ТЭЛА. [43]

ВТЭ можно рассматривать как часть континуума сердечно-сосудистых заболеваний, а общие факторы риска, такие как курение сигарет, ожирение, гиперхолестеринемия, гипертония и сахарный диабет, [44-47] являются общими для заболевания артерий, в частности, атеросклероза. [48-51] Однако, это может быть косвенной связью, опосредованной, по крайней мере частично, осложнениями ишемической болезни сердца и, в случае курения, раком. [52,53] Инфаркт миокарда и сердечная недостаточность увеличивают риск ТЭЛА. [54,55] И наоборот, пациенты с ВТЭ имеют повышенный риск последующего инфаркта миокарда и инсульта или периферической артериальной эмболизации. [56]

### **3.3. Патофизиология и детерминанты исходов заболевания**

Острая ТЭЛА служит препятствием как для циркуляции, так и для газообмена. Правожелудочковая недостаточность из-за острой перегрузки ПЖ давлением считается основной причиной смерти при тяжелой ТЭЛА. Давление в легочной артерии (ДЛА) повышается, если тромбоэмболия перекрывает >30-50% общей площади поперечного сечения легочного артериального русла. [57] ТЭЛА-индуцированная вазоконстрикция, опосредованная высвобождением тромбоксана А<sub>2</sub> и серотонина, способствует начальному увеличению легочного сосудистого сопротивления. [58] Анатомическая обструкция и гипоксическая вазоконстрикция в пораженной области легкого приводят к увеличению легочного сосудистого сопротивления и пропорциональному уменьшению податливости артерий. [59]

Резкое увеличение легочного сосудистого сопротивления приводит к дилатации ПЖ, которая изменяет сократительные свойства миокарда ПЖ посредством реализации механизма Фрэнка-Старлинга. Повышение давления и объема ПЖ приводит к увеличению напряжения миокардиальной стенки и растяжению миоцитов. Время сокращения ПЖ увеличивается, а нейрогуморальная активация приводит к инотропной и хронотропной стимуляции. Вместе с системной вазоконстрикцией эти компенсаторные механизмы увеличивают ДЛА, улучшая кровоток через закупоренное легочное сосудистое русло и, таким образом, временно



стабилизируя системное кровяное давление. Тем не менее, степень немедленной адаптации ограничена, так как неподготовленный, тонкостенный ПЖ не может генерировать среднее ДЛА  $>40$  мм рт. ст.

Увеличение времени сокращения ПЖ до ранней диастолы в левом желудочке (ЛЖ) приводит прогибу межжелудочковой перегородки влево. [60] Десинхронизация желудочков может усугубляться развитием блокады правой ножки пучка Гиса. В результате наполнение ЛЖ затруднено в ранней диастоле, и это может привести к снижению сердечного выброса и способствовать системной гипотонии и гемодинамической нестабильности. [61]

Как описано выше, чрезмерная нейрогуморальная активация при ТЭЛА может привести к возникновению как ненормального напряжения стенок ПЖ, так и к развитию циркуляторного шока. Обнаружение массивных инфильтратов воспалительных клеток в миокарде пациентов, умерших в течение 48 ч от острой ТЭЛА, может быть объяснено высоким уровнем адреналина, высвобождаемого в результате вызванного ТЭЛА «миокардита». [62] Этот воспалительный ответ может объяснить вторичную гемодинамическую дестабилизацию, которая иногда происходит через 48 ч после острой ТЭЛА, хотя ранний рецидив ТЭЛА может быть альтернативным объяснением в некоторых случаях.

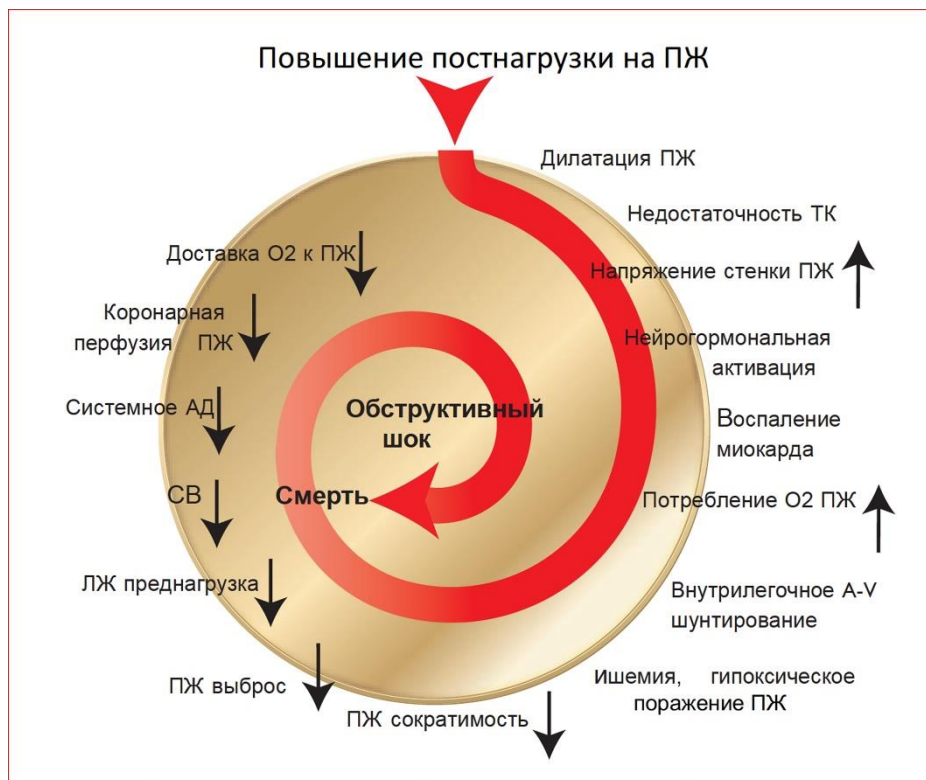
Наконец, взаимосвязь между повышенными уровнями циркулирующих биомаркеров повреждения миокарда и неблагоприятным ранним исходом указывает на то, что ишемия ПЖ имеет патофизиологическое значение в острой фазе ТЭЛА. [63,64] Хотя инфаркт ПЖ после ТЭЛА встречается редко, вполне вероятно, что дисбаланс между поступлением кислорода и его потреблением может привести к повреждению кардиомиоцитов и дальнейшему снижению сократительной способности миокарда. Системная гипотензия является критическим элементом в этом процессе, приводя к ухудшению коронарного давления, ведущего к перегрузке ПЖ.

Повреждающие эффекты ТЭЛА на ПЖ и циркуляцию крови приведены на **Рисунке 2**.

Дыхательная недостаточность при ТЭЛА является преимущественно следствием гемодинамических нарушений. [66] Сниженный сердечный выброс приводит к десатурации смешанной венозной крови. Зоны пониженного кровотока



в закупоренных легочных артериях в сочетании с зонами переполнения в капиллярном русле, кровоснабжаемыми непораженными легочными сосудами, приводят к несоответствию вентиляции/перфузии, что способствует развитию гипоксемии. Приблизительно у одной трети пациентов шунтирование справа налево через открытое овальное отверстие может быть обнаружено с помощью эхокардиографии; это вызвано перевернутым градиентом давления между правым и левым предсердием и может привести к тяжелой гипоксемии и повышенному риску парадоксальной эмболизации и инсульта. [67] Наконец, даже если это не влияют на гемодинамику, небольшие дистальные эмболии могут создать области альвеолярного кровоизлияния, приводящие к кровохарканию, плевриту и плевральному выпоту, который обычно умеренный. Это клиническое проявление известно, как «*инфаркт легкого*». Его влияние на газообмен обычно незначительно, за исключением пациентов с кардиореспираторным заболеванием.



**Рисунок 2.** Ключевые факторы, способствующие гемодинамическому коллапсу и смерти при острой легочной эмболии (модифицировано с разрешения *Konstantinides et al.* [65]).

<sup>a</sup> Точная последовательность событий после увеличения постнагрузки ПЖ не до конца понятна.

Ввиду вышеизложенных патофизиологических соображений, острая недостаточность ПЖ, определяемая как быстро прогрессирующий синдром с систем-



ным застоём, возникающим в результате нарушения заполняемости и/или уменьшения потока изгнания крови, [68] является критическим фактором, определяющим степень клинической тяжести и исход острой ТЭЛА. Соответственно, клинические симптомы и признаки явной недостаточности ПЖ и гемодинамической нестабильности указывают на высокий риск ранней (внутрибольничной или 30-ти дневной) смерти. ТЭЛА высокого риска определяется гемодинамической нестабильностью и анализом форм клинических проявлений, представленных в **Таблице 4.**

Как непосредственно угрожающая жизни ситуация, ТЭЛА высокого риска требует экстренной диагностики (при подозрении) и эффективной терапевтической стратегии (при подтверждении или, если уровень подозрения достаточно высокий), как описано в разделе 7. Однако, отсутствие гемодинамической нестабильности не исключает начала (и, возможно, прогрессирования) дисфункции ПЖ, и, следовательно, повышенный ранний риск, связанный с ТЭЛА. В этой большой популяции необходима дополнительная оценка (описанная в разделах 5 и 7), чтобы определить уровень риска и соответствующим образом скорректировать управленческие решения.

**Таблица 4. Определение гемодинамической нестабильности, которая очерчивает острую легочную эмболию высокого риска (одно из следующих клинических проявлений в начале заболевания)**

(1) Остановка сердца	(2) Обструктивный шок [68-70]	(3) Персистирующая гипотензия
Необходимость проведения СЛР	Систолическое АД <90 мм рт. ст. или вазопрессоры, необходимые для достижения АД более 90 мм рт. ст., несмотря на адекватный волевический статус  и  Гипоперфузия конечных органов (измененный психический статус; холодная липкая кожа; олигурия/анурия; повышенное содержание лактата в сыворотке крови)	Систолическое АД <90 мм рт. ст. или падение систолического АД более чем на 40 мм рт. ст., продолжающееся более 15 минут и не вызванное новой аритмией, гиповолемией или сепсисом



## 4. Диагностика

Повышенная осведомленность о случаях возникновения тромбоэмболических заболеваний и постоянно растущая доступность неинвазивных тестов для визуализации, в основном компьютерной томографии, КТА, вызвала у клиницистов тенденцию более часто подозревать и инициировать диагностику ТЭЛА, чем в прошлом. Это изменяющееся отношение иллюстрируется показателями подтверждения ТЭЛА у пациентов, проходящих диагностическое обследование: ТЭЛА была диагностирована всего лишь в 5% в недавних североамериканских диагностических исследованиях, что резко контрастирует с приблизительно 50% распространенностью, о которой сообщалось в начале 1980-х годов. [71] Крайне важно, чтобы при оценке неинвазивных диагностических стратегий для выявления ТЭЛА в современную эпоху было гарантировано, что они способны безопасно исключать ТЭЛА в современных популяциях пациентов с довольно низкой вероятностью заболевания до теста. [72] И наоборот, положительный тест должен обладать достаточной специфичностью для определения показаний к лечению антикоагулянтами.

### 4.1. Клиническая картина.

Клинические признаки и симптомы острой ТЭЛА неспецифичны. В большинстве случаев ТЭЛА подозревается у пациента с одышкой, болью в груди, предсинкопальным или синкопальным состоянием или кровохарканьем [73-75] Гемодинамическая нестабильность является редкой, но важной формой клинической картины, так как является признаком центральной или массивной ТЭЛА с резко сниженным гемодинамическим резервом. Может иметь место обморок, который связан с более высокой распространенностью гемодинамической нестабильности и дисфункции ПЖ. [76] И наоборот, согласно результатам недавнего исследования, острая ТЭЛА может часто обнаруживаться у пациентов с обмороком (17%), даже в присутствии альтернативного объяснения. [77] В некоторых случаях ТЭЛА может протекать бессимптомно или быть случайно выявлена во время диагностики другой патологии. Одышка может быть острой и тяжелой при центральной ТЭЛА; в случае небольшой периферической ТЭЛА она часто умеренная и может быть преходящей. У пациентов с ранее существовавшей сердечной недостаточностью или легочным заболеванием, ухудшение одышки может



быть единственным симптомом, указывающим на ТЭЛА. Боль в груди является частым симптомом ТЭЛА и обычно вызывается раздражением плевры из-за дистальной эмболии, вызывающей инфаркт легкого. [78] При центральной ТЭЛА боль в груди может иметь типичный стенокардитический характер, возможно отражающий ишемию ПЖ, и требующий дифференциального диагноза с ОКС или расслаивающей аневризмой аорты.

Помимо симптомов, знание предрасполагающих факторов развития ВТЭ важно при определении клинической вероятности заболевания, которая возрастает с увеличением числа предрасполагающих факторов; однако у 40% пациентов с ТЭЛА, предрасполагающие факторы не обнаружены. [79] Гипоксемия встречается часто, но не менее, чем 40% пациентов имеют нормальное артериальное насыщение кислородом ( $\text{SaO}_2$ ), а 20% имеют нормальный альвеолярно-артериальный градиент кислорода. [80,81] Гипокапния также часто присутствует. Рентгенография грудной клетки часто бывает ненормальной и, хотя ее результаты обычно неспецифичны для ТЭЛА, она может быть полезна для исключения других причин одышки или боли в грудной клетке. [82] Электрокардиографические изменения, свидетельствующие о напряжении ПЖ, такие как инверсия зубцов Т в отведения  $V_1$ - $V_4$ , QR-паттерн в отведении  $V_1$ ,  $S_1Q_3T_3$ -паттерн и неполная или полная блокада правой ветви пучка Гиса - обычно выявляется в более тяжелых случаях ТЭЛА; [83] в более легких случаях единственной аномалией может быть синусовая тахикардия, присутствующая у 40 % пациентов. Наконец, предсердная аритмия, чаще всего мерцательная аритмия, часто ассоциируется с острой ТЭЛА.

#### **4.2. Оценка клинической (пред-тестовой) вероятности.**

Комбинация симптомов и клинических результатов с наличием предрасполагающих факторов ВТЭ позволяет классифицировать пациентов с подозреваемой ТЭЛА по отдельным категориям клинической или пред-тестовой вероятности, которые соответствуют возрастающей фактической распространенности подтвержденной ТЭЛА. Эта предварительная оценка может быть сделана либо неявным (эмпирическим) клиническим суждением, либо с использованием правил прогнозирования. Поскольку вероятность ТЭЛА после проведения теста (то есть



после теста визуализации) зависит не только от характеристик самого диагностического теста, но также и от вероятности предварительного теста, это является ключевым шагом во всех диагностических алгоритмах при выявлении ТЭЛА.

Значение эмпирического клинического обсуждения было подтверждено в нескольких больших сериях. [84,85] Клиническое обсуждение обычно включает в себя обычные тесты, такие как рентгенография грудной клетки и ЭКГ для дифференциальной диагностики. Однако, поскольку в клинических обсуждениях отсутствует стандартизация, было разработано несколько четких правил клинического прогнозирования. Из них наиболее часто используемыми правилами прогнозирования являются пересмотренное правило Geneva (**Таблица 5**) и правило Wells (**Таблица дополнительных данных 1**). [86] Оба правила прогнозирования были упрощены в попытке увеличить их применение в клинической практике; [87,88] упрощенные версии были подтверждены внешней валидацией. [89,90]

Независимо от используемой шкалы, доля пациентов с подтвержденной вероятностью заболевания может быть около 10% в категории малой вероятности, 30% в категории умеренной вероятности и 65% в категории высокой вероятности. [92] Когда используется двухуровневая классификация, доля пациентов с подтвержденной ТЭЛА составляет около 12% в категории «маловероятной» ТЭЛА, и 30% в категории «вероятной» ТЭЛА. [92] Прямое проспективное сравнение этих правил подтвердило аналогичные диагностические показатели.

### 4.3. Избегание чрезмерного использования диагностических тестов на ТЭЛА

Поиск ТЭЛА у каждого пациента с одышкой или болью в груди может привести к высокой стоимости и осложнениям из-за ненужных тестов. Критерии исключения тромбоэмболии легочной артерии (*Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (PERC)*) были разработаны для пациентов отделения неотложной помощи с целью отбора пациентов на клинической основе, у которых вероятность наличия ТЭЛА настолько низка, что диагностическое обследование даже не следует начинать. [93] Они включают восемь клинических переменных, достоверно связанных с отсутствием ТЭЛА: возраст <50 лет, пульс <100 ударов в минуту;



SaO<sub>2</sub> >94%; односторонний отек нижней конечности - нет; отсутствие кровохарканья; отсутствие недавних травм или операций; отсутствие анамнеза ВТЭ; и отрицание орального использования гормонов. Результаты проспективного валидационного исследования [94] и рандомизированного исследования, дизайна не меньшей эффективности, [95] предполагают безопасное исключение ТЭЛА у пациентов с низкой клинической вероятностью, которые, кроме того, соответствовали всем критериям *PERC*. Тем не менее, низкая общая распространенность ТЭЛА в этих исследованиях [94,95] не поддерживает обобщение результатов.

#### 4.4. Исследование D-димеров

Уровни D-димеров в плазме повышаются при наличии острого тромбоза из-за одновременной активации коагуляции и фибринолиза. Отрицательная прогностическая ценность тестирования D-димеров высока, а нормальный уровень D-димеров делает острую ТЭЛА или ТГВ маловероятными. С другой стороны, положительная прогностическая ценность повышенных уровней D-димеров является низкой, а исследование D-димеров бесполезным для подтверждения ТЭЛА. D-димеры также чаще повышаются у онкологических пациентов, [96,97] у госпитализированных пациентов, [89,98] при тяжелой инфекции или воспалительном заболевании, а также во время беременности. [99 100] Соответственно, число пациентов, у которых D-димеры должны быть измерены для исключения одного случая ТЭЛА (число, необходимое для тестирования) возрастает с 3 в общей численности отделения неотложной помощи до более, чем 10 в особых ситуациях, перечисленных выше.

Поскольку имеется ряд анализов на D-димеры, клиницисты должны знать о диагностической эффективности теста, используемого в их собственной клинике. Количественный иммуноферментный анализ (ИФА) или ИФА-анализ имеет диагностическую чувствительность более 95% и может быть использован для исключения ТЭЛА у пациентов с низкой или промежуточной предтестовой вероятностью. В отделении неотложной помощи отрицательный ИФА D-димер может в сочетании с клинической вероятностью исключить заболевание без дальнейшего тестирования у 30% пациентов с подозрением на ТЭЛА. [101-103] Результаты исследований показали, что 3-х месячный риск тромбоэмболии составлял <1% у пациентов с низкой или средней клинической вероятностью, которых не лечили на основании отрицательного результата теста. [104]





**Таблица 5.** Пересмотренное правило Geneva клинического прогнозирования ТЭЛА

Пункт	Клиническое решение в зависимости от количества баллов	
	Оригинальная версия [91]	Упрощенная версия [87]
Перенесенная ТЭЛА или ТГВ	3	1
ЧСС		
75-94/мин	3	1
≥95/мин	5	2
Операция или перелом в течение последнего месяца	2	1
Кровохарканье	2	1
Активное онкологическое заболевание	2	1
Односторонняя боль в нижних конечностях	3	1
Боль в нижней части конечности при глубокой венозной пальпации и одностороннем отеке	4	1
Возраст более 65 лет	1	1
<b>Клиническая вероятность</b>		
<i>Трехуровневая оценка</i>		
Низкая	0-3	0-1
Промежуточная	4-10	2-4
Высокая	≥11	≥5
<i>Двухуровневая оценка</i>		
Маловероятная ТЭЛА	0-5	0-2
Вероятная ТЭЛА	≥6	≥3

#### 4.4.1. Скорректированные по возрасту пороговые значения D-димеров

Специфичность D-димеров при подозрении на ТЭЛА стабильно снижается с возрастом до 10% у пациентов старше 80 лет. [105] Использование скорректированных по возрасту порогов может улучшить проведение тестирования D-димеров у пожилых людей. Многонациональное проспективное управленческое исследование оценило ранее подтвержденные скорректированные по возрасту пороговые значения (возраст x 10 мг/л для пациентов в возрасте старше 50 лет) в когорте из 3346 пациентов. [106] Пациенты с нормальным возрастным значением D-димеров не подвергались КТА легочных артерий; их не лечили и следили за ними в течение 3-х месяцев. Среди 766 пациентов, которые были старше 75 лет, 673 имели невысокую клиническую вероятность. Использование скорректированного по возрасту (вместо «стандартного» 500 мг/л) порогового значения D-



димеров увеличило число пациентов, у которых можно было исключить ТЭЛА, с 6,4% до 30% без дополнительных ложноотрицательных результатов. [106]

#### ***4.4.2. Пороговые значения D-димеров, адаптированные к клинической вероятности.***

В проспективном клиническом исследовании использовалось правило клинического решения 'YEARS', которое состоит из трех клинических элементов шкалы Wells (**Таблица 1 дополнительных данных**), а именно признаков ТГВ, кровохарканья и ТЭЛА более вероятна, чем альтернативный диагноз - плюс концентрация D-димеров. [107] Считалось, что ТЭЛА исключена у пациентов без клинических признаков и уровней D-димеров <1000 нг/мл, или у пациентов с одним или несколькими клиническими признаками и уровнем D-димеров <500 нг/мл. Всем остальным пациентам была выполнена КТА легочных артерий. Из 2946 пациентов (85%), у которых была исключена ТЭЛА на исходном уровне и которые были оставлены без лечения, у 18 [0,61%, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,36 - 0,96%] была диагностирована симптоматическая ВТЭ в течение 3 месяцев последующего наблюдения. КТА не проводилось у 48% включенных пациентов, использующих этот алгоритм, по сравнению с 34%, если бы применялось правило Wells и фиксированный порог D-димеров 500 нг/мл. [107]

#### ***4.4.3. Исследование D-димеров в месте оказания медицинской помощи***

В определенных ситуациях, особенно в области первичной медицинской помощи, исследование D-димеров на месте может иметь преимущества перед направлением пациента в центральную лабораторию для тестирования D-димеров. Это особенно актуально в отдаленных районах, где доступ к ресурсам здравоохранения ограничен. [108,109] Однако, анализы в местах оказания медицинской помощи имеют более низкую чувствительность и отрицательную прогностическую ценность по сравнению с лабораторными тестами на D-димеры. В систематическом обзоре и мета-анализе, чувствительность D-димеров в месте оказания медицинской помощи составила 88% (95% ДИ 83%-92%), тогда как при обычном лабораторном тестировании чувствительность составляла не менее 95%. [110] Прикроватные исследования D-димеров должны использоваться только у пациентов с низкой вероятностью ТЭЛА до теста. В этих ситуациях ТЭЛА может быть исключена у 46% пациентов, не переходя к визуализирующим



тестам (с частотой отказов 1,5%), как это было предложено в проспективном голландском исследовании первичной медицинской помощи. [111]

#### 4.5. Компьютерная томографическая ангиография легких.

Мультidetекторная КТА легочных артерий является методом выбора для визуализации легочной сосудистой системы у пациентов с подозрением на ТЭЛА. Она позволяет адекватно визуализировать легочные артерии вплоть до субсегментарного уровня. [112-114] Исследование *The Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED) II* продемонстрировало чувствительность 83% и специфичность 96% для (главным образом четырехдетекторной) КТЛА легочных артерий при диагностике ТЭЛА. [115] *PIOPED II* также подчеркнуло влияние предтестовой клинической вероятности на прогностическую ценность мультidetекторной КТЛА легочных артерий. У пациентов с низкой или промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА, отрицательный результат КТА легочных артерий имел высокую отрицательную прогностическую ценность (96% и 89% соответственно), но ее отрицательная прогностическая ценность составляла только 60%, если вероятность до теста была высокой. И наоборот, положительная прогностическая ценность положительного результата при КТА легочных артерий (92%-96%) у пациентов с промежуточной или высокой клинической вероятностью, но значительно ниже (58%) у пациентов с низкой вероятностью ТЭЛА до теста. [115] Поэтому клиницистам следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования в случае несоответствия между клиническим суждением и результатом КТА легочных артерий.

Несколько исследований предоставили доказательства в пользу КТА легочных артерий в качестве отдельного теста для исключения ТЭЛА. В совокупности можно предположить, что отрицательный результат КТА легочных артерий является адекватным критерием для исключения ТЭЛА у пациентов с низкой или промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА. С другой стороны, остается спорным вопрос о том, следует ли дополнительно исследовать пациентов с отрицательным результатом КТА легочных артерий и высокой клинической вероятностью развития ТЭЛА.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия является потенциально фатальным поздним осложнением ТЭЛА, но ранее существовавшая хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия не должна быть пропущена



у пациентов с подозрением на острую ТЭЛА. Признаки существовавшей ранее хронической тромбоэмболической легочной гипертензии на КТА легочных артерий перечислены в **Таблице дополнительных данных 2**; диагностика и лечение данного состояния обсуждается в разделе 10.

Основные сильные и слабые стороны/ограничения и радиационные проблемы, связанные с использованием КТА легочных артерий в диагностике ТЭЛА, приведены в **Таблице 6**.

**Таблица 6. Визуальные тесты для диагностики тромбоэмболии легочной артерии**

	Преимущества	Недостатки, ограничения	Радиационные проблемы <sup>a</sup>
КТА легочных артерий	<ul style="list-style-type: none"><li>• Круглосуточно доступна в большинстве центров;</li><li>• Отличная точность;</li><li>• Достаточная валидация в исследованиях по изучению исходов;</li><li>• Низкий процент неудовлетворительных результатов (3%-5%);</li><li>• Можно верифицировать альтернативную причину при исключении ТЭЛА;</li><li>• Короткая экспозиция исследования</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Радиационное облучение;</li><li>• Воздействие йодного контраста:<ul style="list-style-type: none"><li>• ограниченное использование при аллергии на йод и гипертиреозидизме;</li><li>• риски у беременных и кормящих грудью женщин;</li><li>• противопоказания при тяжелой почечной недостаточности;</li></ul></li><li>• Тенденция к чрезмерному использованию из-за легкого доступа;</li><li>• Клиническая значимость КТА легочных артерий в диагностике субсегментарной ТЭЛА неизвестна</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Эффективная доза облучения 3-10 мЗв<sup>b</sup>;</li><li>• Значительное облучение ткани молочной железы молодой женщины</li></ul>
Плоскостное вентиляционно-перфузионное сканирование	<ul style="list-style-type: none"><li>• Почти нет противопоказаний;</li><li>• Относительной недорогой метод;</li><li>• Достаточная валидация в исследованиях по изучению исходов;</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Доступно не во всех центрах;</li><li>• Различия в интерпретации в зависимости от исследователя;</li><li>• Неубедительные данные в 50% случаев;</li><li>• Невозможно поставить альтернативный диагноз при исключении ТЭЛА</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Более низкая радиация, чем при КТА легочных артерий, эффективная доза 2 мЗв<sup>b</sup></li></ul>



Вентиляционно-перфузионная однофотонная перфузионная КТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Почти нет противопоказаний;</li> <li>• Низкая частота не диагностических результатов (&lt;3%);</li> <li>• Высокая точность;</li> <li>• Двоичная интерпретация («ТЭЛА» против «нет ТЭЛА»)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Изменчивость методики;</li> <li>• Изменчивость диагностических критериев;</li> <li>• Невозможно предоставить альтернативный диагноз, если исключена ТЭЛА;</li> <li>• Нет достаточной валидации в исследованиях по изучению исходов</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Более низкая радиация, чем при КТА легочных артерий, эффективная доза 2 мЗв<sup>b</sup></li> </ul>
Пулмональная ангиография	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исторический золотой стандарт диагностики</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Инвазивная процедура;</li> <li>• Доступно не во всех центрах</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наибольшая радиация, эффективная доза 10 - 20 мЗв<sup>b</sup></li> </ul>

<sup>a</sup> В этом разделе эффективная доза облучения выражается в мЗв [доза в мЗв = поглощенная доза в весовом коэффициенте радиации в мГр (1,0 для рентгеновских лучей)]. Это отражает эффективные дозы всех органов, которые подверглись воздействию, то есть общую дозу облучения организма в результате визуализации. Сравните с **таблицей 12**, в которой доза поглощенной радиации выражена в мГр, чтобы отразить облучение отдельных органов или плода.

<sup>b</sup> Для сравнения, эффективная доза для всего тела при рентгенологическом исследовании грудной клетки составляет 0,1 мЗв. [141]

#### 4.6. Сцинтиграфия легких

Плоскостная вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких (V/Q легочная сцинтиграфия) является признанным диагностическим тестом при подозрении на ТЭЛА. Перфузионные сканы сочетаются с исследованиями вентиляции, для которых можно использовать несколько индикаторов, таких как газ ксенон-133, газ криптон-81, аэрозоли с меткой технеция-99m или углеродные микрочастицы с меткой технеция-99m (технегаз). Целью вентиляционных сканов является повышение специфичности: при острой ТЭЛА вентиляция должна быть нормальной в сегментах с гипоперфузией (несоответствие). Будучи процедурой с низким уровнем излучения и количества контрастного вещества, V/Q-сканирование может преимущественно применяться у пациентов с низкой клинической вероятностью и нормальной рентгенографией грудной клетки, у молодых (особенно женщин), у беременных женщин, у пациентов с анафилаксией, вызванной контрастным веществом, и пациентами с тяжелой почечной недостаточностью. [116]

Результаты плоского сканирования легких часто классифицируются в соответствии с критериями, установленными в исследовании *PIOPED*. [117] Эти



критерии были предметом обсуждения и были пересмотрены. [118,119] Для облегчения общения с клиницистами предпочтительна трехуровневая классификация: нормальное сканирование (исключает ТЭЛА), сканирование с высокой вероятностью (считается, что ТЭЛА диагностируется у большинства пациентов) и не диагностическое сканирование. [120-122] Проспективные клинические исследования показали, что антикоагулянтная терапия безопасна у пациентов с нормальным перфузионным сканированием. Это было подтверждено рандомизированным исследованием, сравнивающим V/Q-сканирование с КТА легочных артерий. [122] Анализ исследования *PIOPED II* показал, что V/Q-сканирование с высокой вероятностью может подтвердить ТЭЛА, хотя другие источники предполагают, что положительная прогностическая ценность легочных сканов с высокой вероятностью не может быть достаточной для подтверждения ТЭЛА у пациентов с низкой клинической вероятностью. [123,124]

Выполнение только перфузионного сканирования может быть приемлемым у пациентов с нормальной рентгенографией грудной клетки; любой дефект перфузии в этой ситуации будет рассматриваться как несоответствие. Высокая частота недиагностических сканирований является ограничением, поскольку они указывают на необходимость дальнейшего диагностического тестирования. Были предложены различные стратегии для преодоления этой проблемы, в частности, с учетом клинической вероятности. Хотя использование перфузионного сканирования и рентгенографии грудной клетки с проспективным исследованием критериев диагностики острой тромбоэмболии легочной артерии (исследование *Prospective Investigative Study of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis - PISAPED*) может быть связано с низкой частотой неубедительных результатов, чувствительность кажется слишком низкой, чтобы исключить ТЭЛА, и, таким образом, этот подход может быть менее безопасным, чем КТА легочных артерий. [123,125]

Некоторые исследования предполагают, что получение данных при КТ-визуализации с однофотонной эмиссионной КТ (*SPECT*), с или без усиленной КТ, может снизить долю недиагностических сканирований всего лишь на 0-5%. [121,126-128] Однако большинство исследований сообщают, что точность *SPECT* ограничена их ретроспективным дизайном [129,130] или включением са-



мого *SPECT* в эталонный стандарт [127] и только в одном исследовании использовался проверенный диагностический алгоритм. [131] Диагностические критерии *SPECT* также варьировали; большинство исследований определяли ТЭЛА как один или два субсегментарных дефекта перфузии без вентиляционных дефектов, но эти критерии редко используются в клинической практике. Кроме того, оптимальный метод сканирования (перфузионное *SPECT*, *V/Q SPECT*, перфузионное *SPECT* с не усиленной КТ или *V/Q SPECT* с не усиленной КТ) еще предстоит определить. Наконец, имеется мало результатов исследований с последующим наблюдением. [132] Для подтверждения методов *SPECT* необходимы крупномасштабные проспективные исследования.

Основные сильные и слабые стороны/ограничения и проблемы, связанные с излучением при использовании *V/Q*-сканирования и *V/Q-SPECT* в диагностике ТЭЛА, обобщены в **Таблице 6**.

#### **4.7. Легочная ангиография**

В течение нескольких десятилетий легочная ангиография была «золотым стандартом» для диагностики или исключения острой ТЭЛА, но в настоящее время она редко проводится, поскольку есть менее инвазивная методика - КТА легочной артерии. [134] Тромбы размером 1-2 мм в субсегментарных артериях можно визуализировать с помощью цифровой ангиографии, но при этом наблюдается значительная вариабельность между исследователями. [135,136]

Легочная ангиография имеет определенные риски. В исследовании 1111 пациентов смертность, связанная с процедурой, составила 0,5%. Осложнения произошли в 1%, а незначительные осложнения - в 5%. [137] Большинство смертей произошло у пациентов с гемодинамическим компромиссом или дыхательной недостаточностью. Количество контрастного вещества должно быть уменьшено, и следует избегать неселективных инъекций у пациентов с гемодинамическим компромиссом. [138]

Основные сильные и слабые стороны/ограничения и проблемы, связанные с облучением, при использовании легочной ангиографии в диагностике ТЭЛА, обобщены в **Таблице 6**.



#### 4.8. Магнитно-резонансная ангиография

Магнитно-резонансная ангиография (МРА) оценивалась в течение нескольких лет при подозрении на ТЭЛА. Однако результаты крупномасштабных исследований [139,140] показывают, что этот метод, хотя и многообещающий, еще не готов для клинической практики из-за его низкой чувствительности и низкой доступности в большинстве экстренных ситуаций. Гипотеза о том, что отрицательный результат МРА в сочетании с отсутствием проксимального ТГВ при компрессионной ультрасонографии может безопасно исключить клинически значимую ТЭЛА, в настоящее время исследуется в продолжающемся многоцентровом исследовании (*Clinicaltrials.gov National Clinical Trial (NCT) номер 02059551*).

#### 4.9. Эхокардиография

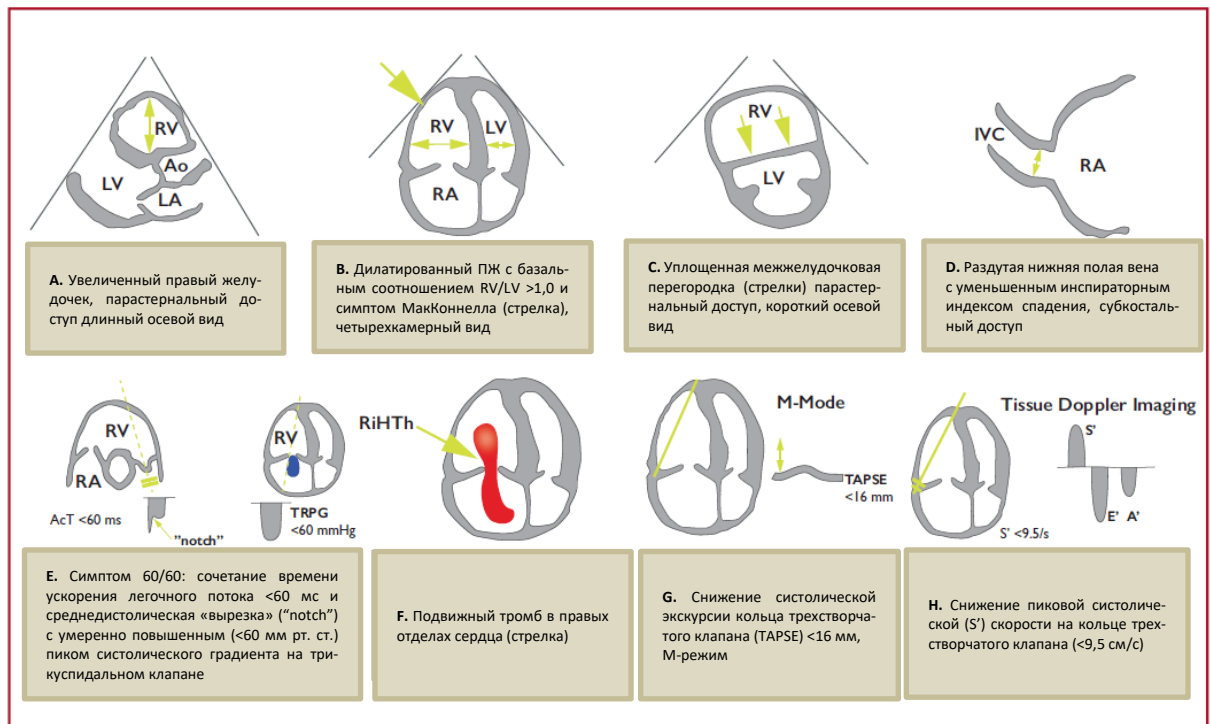
Острая ТЭЛА может привести к перегрузке и дисфункции ПЖ, которые могут быть обнаружены с помощью эхокардиографии. Учитывая специфическую геометрию ПЖ, нет отдельного эхокардиографического параметра, который обеспечивает быструю и надежную информацию о размере или функции ПЖ. Вот почему эхокардиографические критерии диагностики ТЭЛА различались в разных исследованиях. Из-за сообщенного отрицательного прогностического значения в 40–50%, отрицательный результат не может исключать ТЭЛА. [124,142,143]. С другой стороны, признаки перегрузки или дисфункции ПЖ также могут быть обнаружены и при отсутствии острой ТЭЛА и могут быть связаны с сопутствующим сердечным или респираторным заболеванием. [144]

Эхокардиографические признаки перегрузки и/или дисфункции ПЖ графически представлен на **Рисунке 3**. Дилатация ПЖ выявляется более чем у 25% пациентов с ТЭЛА при выполнении трансторакальной эхокардиографии (ТТЭХОКГ) и является полезной модальностью для стратификации риска заболевания. [145] Как было показано, более специфические эхокардиографические признаки сохраняют высокий положительный прогноз для выявления ТЭЛА даже при наличии ранее существовавшего кардиореспираторного заболевания. Таким образом, сочетание времени ускорения легочного потока (измеряется в выносящем тракте ПЖ)  $<60$  мс с пиком систолического градиента на трикуспидальном клапане  $<60$  мм рт. ст. (симптом «60/60») или с депрессией сократимости свободной стенки ПЖ по сравнению с верхушкой ПЖ (симптом МакКоннелла), наводит на мысль о ТЭЛА. [146] Однако эти признаки выявляются только





у ~12 и 20% не отобранных пациентов с ТЭЛА, соответственно. [145] Обнаружение эхокардиографических признаков перегрузки ПЖ помогает отличить острую ТЭЛА от гипокинезии или акинезии свободных стенок вследствие инфаркта ПЖ, который может имитировать симптом МакКоннелла. [147] Следует отметить, что у ~10% пациентов с ТЭЛА эхокардиография может показать потенциально вводящие в заблуждение случайные данные, такие как значимая систолическая дисфункция ЛЖ или порок сердца. [145] Снижение систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана (*TAPSE*) может также выявляться у пациентов с ТЭЛА. [148,149] Эхокардиографические параметры функции ПЖ, полученные при использовании Допплера, и деформация стенки ПЖ также могут повлиять на выявление острой ТЭЛА (**Рисунок 3**). Тем не менее, эти признаки, вероятно, имеют низкую чувствительность как автономные результаты, так как они остаются нормальными у гемодинамически стабильных пациентов, несмотря на наличие ТЭЛА. [150,151]



**Рисунок 3.** Графическое представление трансторакальных эхокардиографических параметров при оценке перегрузки правого желудочка. **A'** = поздняя пиковая диастолическая (во время сокращения предсердия) скорость на кольце трикуспидального клапана, Допплерография; **AcT** = время доплеровского ускорения оттока из правого желудочка; **Ao** = аорта; **E'** = ранняя пиковая диастолическая скорость на кольце трикуспидального клапана, Допплерография; **IVC** = нижняя полая вена; **LA** = левое предсердие; **LV** = левый желудочек; **RA** = правое предсердие; **RiHTh** = тромб в правых отделах сердца; **RV** = правый желудочек; **S'** = пиковая систолическая скорость на кольце трикуспидального клапана, Допплерография; **TAPSE** = систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана; **TRPG** = пик систолического градиента на трикуспидальном клапане.



Эхокардиографическое исследование не является обязательной частью рутинной диагностики у гемодинамически стабильных пациентов с подозрением на ТЭЛА, [124] хотя это может быть полезно в дифференциальной диагностике острой одышки. В отличие от подозрения на ТЭЛА высокого риска, отсутствие эхокардиографических признаков перегрузки или дисфункции ПЖ практически исключает ТЭЛА как причину гемодинамической нестабильности. В последнем случае эхокардиография может помочь в дифференциальном диагнозе причины шока путем выявления гемотампонады перикарда, острой клапанной дисфункции, тяжелой глобальной или региональной дисфункции ЛЖ, расслоения аорты или гиповолемии. [152] И наоборот, у гемодинамически скомпрометированного пациента с подозрением на ТЭЛА, однозначные признаки перегрузки ПЖ, особенно при выявлении эхокардиографических признаков (симптом 60/60, симптом МакКоннелла или тромб в правых отделах сердца), являются обоснованием для экстренной реперфузионной терапии при ТЭЛА, если немедленная КТ ангиография невозможна у пациента с высокой клинической вероятностью и нет никаких других очевидных причин для возникновения перегрузки ПЖ. [152]

Подвижные тромбы в правых отделах сердца обнаруживаются с помощью трансторакальной или трансэзофагеальной эхокардиография или КТ-ангиографии у менее, чем 4% не отобранных пациенты с ТЭЛА. [153-155] Их распространенность может достигать 18% среди пациентов с ТЭЛА в условиях интенсивной терапии. [156] Мобильные тромбы правых отделов сердца, по существу, подтверждают диагноз ТЭЛА и связаны с высоким риском ранней смерти, особенно у пациентов с дисфункцией ПЖ. [155,157-159] У некоторых пациентов с подозрением на острую ТЭЛА эхокардиография может обнаружить увеличение толщины стенки ПЖ или скорости струи при трикуспидальной недостаточности выше значений, совместимых с острой перегрузкой ПЖ ( $> 3,8$  м/с или пик систолического градиента на трикуспидальном клапане  $>60$  мм рт. ст.). [160] В этом случае хроническая тромбоэмболическая (или другая) легочная гипертензия должна быть включена в дифференциальный диагноз.

#### **4.10. Компрессионное УЗИ**

В большинстве случаев причиной ТЭЛА является ТГВ нижних конечностей, и редко ТГВ верхних конечностей (в основном после венозной катетеризации). В



исследовании с использованием венографии, ТГВ был выявлен у 70% пациентов с доказанной ТЭЛА. [161] В настоящее время, компрессионное УЗИ нижних конечностей в значительной степени заменило венографию для диагностики ТГВ. Компрессионное УЗИ имеет чувствительность >90% и специфичность 95% для проксимального симптоматического ТГВ. [162,163] Компрессионное УЗИ выявляет ТГВ у 30-50% пациентов с ТЭЛА, [162 164] обнаружение проксимального ТГВ у пациентов с подозрением на ТЭЛА считается достаточным для назначения антикоагулянтов без дальнейшего тестирования. [165] Однако пациенты, у которых ТЭЛА косвенно подтверждается наличием проксимального ТГВ должны пройти оценку риска тяжести ТЭЛА и риска ранней смерти.

В случае подозрения на ТЭЛА, компрессионное УЗИ может быть ограничено простым четырехточечным осмотром (исследование вен в области паха и подколенной ямке с двух сторон). Единственным подтвержденным диагностическим критерием ТГВ является неполная сжимаемость вены, что указывает на наличие тромба, тогда как измерения потока ненадежны. Положительный проксимальный результат компрессионного УЗИ имеет высокую положительную прогностическую ценность для выявления ТЭЛА. Высокая диагностическая специфичность (96%) наряду с низкой чувствительностью (41%) была недавно продемонстрирована опубликованными результатами мета-анализа. [165,166] Компрессионное УЗИ является полезной процедурой в диагностической стратегии пациентов с противопоказаниями для выполнения КТ ангиографии легочных артерий. Вероятность положительного результата проксимального компрессионного УЗИ при подозрении на ТЭЛА выше у пациентов с признаками и симптомами заболевания вен нижних конечностей, чем у бессимптомных пациентов. [162,163]

У пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с гемодинамической нестабильностью и подозрением на ТЭЛА, сочетание УЗИ вен нижних конечностей с УЗИ сердца возможно будет способствовать дальнейшему повышению специфичности диагностики. И наоборот, по результатам одного исследования, [167] эхокардиограмма без признаков дисфункции ПЖ и нормальное УЗИ вен нижних конечностей с высокой (96%) отрицательной прогностической ценностью исключает наличие ТЭЛА.



Для получения более подробной информации о диагностике и лечении ТГВ, отсылаем читателя к совместному согласованному документу ESC Working Groups of Aorta and Peripheral Vascular Diseases, and Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. [1]

#### 4.11. Рекомендации по диагностике ТЭЛА

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
<b>Подозреваемая ТЭЛА с гемодинамической нестабильностью</b>		
При подозрении на ТЭЛА высокого риска, о чем свидетельствует наличие гемодинамической нестабильности, прикроватная эхокардиография или неотложная КТА легочных артерий (в зависимости от наличия и клинических обстоятельств) рекомендуется для диагностики. [169]	I	C
У пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска рекомендуется без задержек начинать в/венное введение НФГ, включая болюс гепарина с поправкой на массу тела.	I	C
<b>Подозреваемая ТЭЛА без гемодинамической нестабильности</b>		
Рекомендуется использование валидированных критериев для диагностики ТЭЛА. [12]	I	B
Рекомендуется незамедлительное начало проведения антикоагуляционной терапии у пациентов с высокой или средней клинической вероятностью ТЭЛА во время диагностики.	I	C
<b>Клиническая оценка</b>		
Рекомендуется, чтобы диагностическая стратегия основывалась на клинической вероятности, оцениваемой либо на основании клинических рассуждений, либо при использовании валидированного правила прогнозирования. [89,91,92,103,134,170-172]	I	A
<b>D-димеры</b>		
Измерение D-димеров в плазме крови предпочтительно с использованием высокочувствительных тестов. Рекомендуется в амбулаторных отделениях, отделении неотложной помощи у пациентов с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА, а также у пациентов, у которых диагноз ТЭЛА маловероятен, чтобы уменьшить потребность в ненужной визуализации и облучении. [101,103,122,164,171,173,174]	I	A
В качестве альтернативы фиксированным значениям D-димеров, отрицательный результат с использованием порогов с поправкой на возраст (возраст x 10 мг/л у пациентов в возрасте старше 50-ти лет) должен рассматриваться как исключающий наличие ТЭЛА у пациентов с низкой или средней клинической вероятностью, а также у пациентов, у которых диагноз ТЭЛА маловероятен. [106]	IIa	B
В качестве альтернативы фиксированному или скорректированному по возрасту пороговым значениям D-димеров, пороговые	IIa	B



значения D-димеров, адаптированные к клинической вероятности <sup>c</sup> , должны быть рассмотрены для исключения ТЭЛА. [107]		
Измерение D-димеров не рекомендуется у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, так как нормальный результат в данной ситуации не исключает ТЭЛА, даже если используются высокочувствительные диагностические тесты. [175,176]	III	A
<b>КТА легочных артерий</b>		
При отрицательных результатах КТА легочных артерий рекомендуется исключить диагноз ТЭЛА (без дальнейшего тестирования) у пациентов с низкой или средней клинической вероятностью ТЭЛА, а также у пациентов, у которых диагноз ТЭЛА маловероятен. [101,122,164,171]	I	A
Рекомендуется подтвердить диагноз ТЭЛА (без дальнейшего тестирования) у пациентов со средней или высокой клинической вероятностью ТЭЛА, если при выполнении КТА легочных артерий выявляется сегментарный или более проксимальный дефект наполнения.	I	B
При отрицательных результатах КТА легочных артерий следует рассмотреть возможность исключения диагноза ТЭЛА (без дальнейшего тестирования) у пациентов с высокой клинической вероятностью ТЭЛА, а также у пациентов, у которых диагноз ТЭЛА маловероятен.	IIa	B
Дальнейшие визуализационные тесты для подтверждения диагноза ТЭЛА могут быть рассмотрены при выявлении изолированных субсегментарных дефектов наполнения. [115]	IIa	C
КТ венография не рекомендуется в качестве дополнения к КТА легочных артерий. [115,164]	III	B
<b>Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (V/Q сцинтиграфия)</b>		
При нормальных результатах перфузионного сканирования легких рекомендуется исключить диагноз ТЭЛА (без дальнейшего тестирования). [75,122,134,174]	I	A
При высокой вероятности ТЭЛА по результатам V/Q сцинтиграфии следует рассмотреть диагноз ТЭЛА (без дальнейшего тестирования). [134]	IIa	B
Отрицательные результаты V/Q сцинтиграфии при сочетании с отрицательными результатами компрессионного УЗИ вен нижних конечности у пациентов с низкой клинической вероятностью ТЭЛА, а также у пациентов, у которых диагноз ТЭЛА маловероятен, следует рассматривать как исключение диагноза ТЭЛА. [75,122,174]	IIa	B
<b>Вентиляционно-перфузионная однофотонная эмиссионная КТ (V/Q SPECT)</b>		
V/Q SPECT может быть рассмотрена для диагностики ТЭЛА. [121,126-128]	IIb <sup>d</sup>	B
<b>Компрессионное УЗИ вен нижних конечностей</b>		
Рекомендуется выставить диагноз ВТЭ (и ТЭЛА) у пациента с клиническим подозрением на ТЭЛА, если при компрессионном УЗИ вен нижних конечностей выявляется проксимальный ТГВ. [164,165]	I	A



Если при выполнении компрессионного УЗИ вен нижних конечностей выявляется только дистальный ТГВ, следует рассмотреть возможность дальнейшего тестирования для подтверждения диагноза ТЭЛА. [177]	IIa	B
Если для подтверждения диагноза ТЭЛА используется положительный результат компрессионного УЗИ вен нижних конечностей (проксимальный ТГВ), следует провести оценку степени тяжести ТЭЛА, которая позволяет скорректировать лечение в зависимости от риска. [178,179]	IIa	C
<b>Магнитно резонансная ангиография</b>		
МР ангиография не рекомендована для исключения ТЭЛА. [139,140]	III	A

<sup>a</sup> класс рекомендаций;

<sup>b</sup> уровень доказательности;

<sup>c</sup> пороговые значения D-димеров, адаптированные к клинической вероятности в соответствии с моделью YEARS (признаки ТГВ, кровохарканье и вероятность того, что альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА), могут быть использованы. Согласно этой модели, ТЭЛА исключается у пациентов без клинических проявлений и уровнем D-димеров <1000 мг/л, или у пациентов с одним или несколькими клиническими признаками и уровнем D-димеров <500 мг/л; [107]

<sup>d</sup> низкий уровень рекомендаций с учетом ограничений, приведенных в **Таблице 5**.

#### 4.12. Компьютерная томографическая венография

При использовании КТА легочных артерий возможно визуализировать глубокие вены ног во время того же исследования. [115] Однако этот подход не нашел широкого подтверждения, и дополнительная ценность венозной визуализации ограничена. Более того, использование КТ-венографии связано с увеличением дозы радиации. [168]

### 5. Оценка тяжести легочной эмболии и риска ранней смерти

Стратификация риска у пациентов с острой ТЭЛА является обязательной для определения соответствующей терапевтической тактики ведения. Как описано в разделе 3.3, начальная стратификация риска основана на клинических симптомах и признаках гемодинамической нестабильности (**Таблица 4**), которые указывают на высокий риск ранней смерти. В большой оставшейся группе пациентов с ТЭЛА без гемодинамической нестабильности, дальнейшая (расширенная) стратификация риска требует оценки двух наборов прогностических критериев: (1) клинические, визуальные и лабораторные показатели тяжести ТЭЛА, в основном связанные с наличием дисфункции ПЖ; и (2) наличие сопутствующих



заболеваний и любых других отягчающих условий, которые могут неблагоприятно повлиять на ранний прогноз.

### 5.1. Клинические параметры тяжести легочной эмболии

Острая недостаточность ПЖ, определяемая как быстро прогрессирующий синдром с системной перегрузкой жидкостью в результате нарушения наполнения ПЖ и/или снижения потока крови из ПЖ, [68] является критическим фактором, определяющим исход при острой ТЭЛА. Тахикардия, низкое систолическое АД, дыхательная недостаточность (тахипноэ и/или низкая SaO<sub>2</sub>), и обмороки, отдельно или в комбинации, ассоциируются с неблагоприятным кратковременным прогнозом при острой ТЭЛА.

### 5.2. Визуализация размеров правого желудочка и его функции

#### 5.2.1. Эхокардиография

Эхокардиографические параметры, используемые для стратификации раннего риска у пациентов с ТЭЛА графически представлены на **Рисунке 3**, их прогностические значения приведены в **Таблице 3 дополнительных данных**. Так, отношение диаметров ПЖ/ЛЖ  $\geq 1.0$  и систолическая экскурсия кольца трехстворчатого клапана (*TAPSE*)  $< 16$  мм являются основными описываемыми параметрами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом. [148]

В целом доказательство дисфункции ПЖ при эхокардиографии выявляются не более, чем у 25% не отобранных пациентов с острой ТЭЛА. [145] Систематические обзоры и мета-анализ позволяют предположить, что дисфункция ПЖ связана с повышенным риском краткосрочной смерти у гемодинамически стабильных пациентов в начале развития заболевания, [180,181] но, в целом, согласно результатам мета-анализа, [180] положительная прогностическая ценность смерти, связанная с ТЭЛА, была низкой ( $< 10\%$ ). Это частично связано с тем, что эхокардиографические параметры трудно стандартизировать. [148,180] Тем не менее, эхокардиографическая оценка морфологии и функции ПЖ широко признана как ценный инструмент для прогностической оценки нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА в клинической практике.

В дополнение к дисфункции ПЖ, эхокардиография может выявить левый шунт через открытое овальное отверстие и наличие тромбов в правых отделах сердца, что связано с риском повышенной смерти у пациентов с острой ТЭЛА.



[67,158]. Кроме того, открытое овальное отверстие увеличивает риск ишемического инсульта из-за парадоксальной эмболии у пациентов с острой ТЭЛА и дисфункцией ПЖ. [182,183]

### ***5.2.2. Компьютерная томографическая ангиография легких***

Параметры КТА легочных артерий, используемые для стратификации раннего риска у пациентов с ТЭЛА, приведены в **Таблице 3 дополнительных данных**. Четырех камерное изображение сердца на КТ-ангиографии позволяет обнаружить увеличение ПЖ (измеренный конечный диастолический диаметр ПЖ и отношение ПЖ/ЛЖ в поперечном или четырехкамерном виде) в качестве индикатора дисфункции ПЖ. Прогностическая ценность увеличенного ПЖ поддерживается по результатам проспективного многоцентрового когортного исследования, включившего 457 пациентов. [184] В этом исследовании увеличение ПЖ (определяется как отношение ПЖ/ЛЖ  $\geq 0,9$ ) было независимым предиктором неблагоприятного внутрибольничного исхода, как в общей популяции пациентов с ТЭЛА (относительный риск (HR) 3,5, 95% ДИ 1,6-7,7), так и у гемодинамически стабильных пациентов (HR 3,8, 95% ДИ 1,3-10,9). [184] Мета-анализ 49 исследований с рандомизацией более 13 000 пациентов с ТЭЛА подтвердил, что увеличение отношения ПЖ/ЛЖ  $\geq 1,0$  на КТ ассоциировалось с 2,5-кратно повышенным риском смерти от всех причин (отношение шансов (OR) 2,5, 95% ДИ 1,8-3,5), и с пятикратным возрастанием риска смерти, связанным с ТЭЛА (OR 5,0, 95% ДИ 2,7-9,2). [185]

Умеренная дилатация ПЖ (ПЖ/ЛЖ немного выше 0,9) на КТ, является частым признаком (более, чем у 50% гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА [186]), но это вероятно, имеет незначительное прогностическое значение. Тем не менее, увеличение соотношения ПЖ/ЛЖ связано с повышением прогностической специфичности [187,188 даже у пациентов, которые считаются подверженными «низкому» риску на основании клинических критериев. [186] Таким образом, отношение ПЖ/ЛЖ  $\geq 1,0$  (вместо 0,9) на КТ ангиографии может быть более подходящей точкой отсечения, указывающей на плохой прогноз. Помимо размера ПЖ и отношения ПЖ/ЛЖ, КТ может предоставить прогностическую информацию на основе объемного анализа камер сердца [189-191], а также и оценку рефлюкса контраста в нижнюю полую вену. [185,192,193]





### 5.3. Лабораторные биомаркеры

#### 5.3.1. Маркеры повреждения миокарда

Повышенные концентрации тропонина в плазме при поступлении могут быть связаны с худшим прогнозом в острой фазе ТЭЛА. Уровень тропонина I или T определяется как концентрация выше нормальных пределов, а пороговые значения зависят от используемого метода тестирования; обзор предельных значений был предоставлен в проведенном мета-анализе. [194] От 30% пациентов с ТЭЛА (при использовании обычных тестов) [194,195] до 60% (с использованием высоко чувствительных тестов) [196,197] имеют повышенные концентрации тропонина I или T. Мета-анализ показал, что повышенные концентрации тропонина были связаны с повышенным риском смерти, как у не отобранных пациентов (OR 5,2, 95% ДИ 3,3-8,4), так и у гемодинамически стабильных пациентов в начале развития заболевания (OR 5,9, 95% ДИ 2,7-13,0). [195]

Сами по себе повышенные уровни циркулирующих сердечных тропонинов имеют относительно низкую специфичность и положительную прогностическую ценность для выявления риска ранней смерти у нормотензивных пациентов с острой ТЭЛА. Тем не менее, при интерпретации в сочетании с клиническими и визуальными данными, они могут улучшить как выявление повышенного риска, связанного с ТЭЛА, так и дальнейшую прогностическую стратификацию таких пациентов (**Таблица дополнительных данных 4**). Высокочувствительный анализ тропонина обладает высокой отрицательной прогностической ценностью при развитии острой ТЭЛА. [197]. К примеру, в проспективной многоцентровой когорте 526 нормотензивных пациентов, высокочувствительный тропониновый тест T <14 пг/мл имел отрицательную прогностическую ценность 98% в плане исключения неблагоприятного внутрибольничного клинического результата. [63] Скорректированный по возрасту высокочувствительный тропонин T (точка отсечения  $\geq 14$  пг/мл для пациентов в возрасте моложе 75 лет и  $\geq 45$  пг/мл старше 75 лет) может дополнительно улучшить прогностическое значение этого биомаркера. [196]

Белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа (*H-FABP*), ранний и чувствительный маркер повреждения миокарда, предоставляет прогностическую информацию в острой стадии ТЭЛА, как у не отобранных, так и у нормотензивных пациентов. [200,201] В мета-анализе с включением 1680 пациентов с



ТЭЛА, концентрация *N-FABP*  $\geq 6$  нг / мл ассоциировалась с неблагоприятным краткосрочным исходом (OR 17,7, 95% ДИ 6,0-51,9) и смертностью от всех причин (OR 32,9, 95% ДИ 8,8-123,2). [202]

### **5.3.2. Маркеры дисфункции правого желудочка**

Перегрузка ПЖ давлением вследствие острой ТЭЛА связана с повышенным растяжением миокарда, что приводит к высвобождению натрийуретических пептидов BNP и NT-proBNP. Таким образом, уровни в плазме натрийуретических пептидов отражает тяжесть дисфункции ПЖ и гемодинамический компромисс в острой стадии ТЭЛА. [203] Мета-анализ показал, что 51% из 1132 не отобранных пациентов с острой ТЭЛА имели повышенные концентрации BNP или NT-proBNP при поступлении; риск ранней смерти в этой группе пациентов составил 10% (95% ДИ 8,0-13%), а риск неблагоприятного клинического исхода - 23% (95% ДИ 20-26%). [204]

Подобно сердечным тропонинам (см. выше), повышенные концентрации BNP или NT-proBNP обладают низкой специфичностью и положительной прогностической ценностью для выявления риска ранней смерти у нормотензивных пациентов с ТЭЛА. [205] При этом, низкие уровни BNP или NT-proBNP способны исключать неблагоприятный ранний клинический результат, с высокой чувствительностью и отрицательной прогностической ценностью. [180] В этом отношении пороговое значение NT-proBNP  $< 500$  пг/мл было использовано для отбора пациентов для амбулаторного и домашнего лечения в многоцентровом исследовании. [206] Если акцент делается на увеличение прогностической специфичности для выявления неблагоприятного раннего исхода, более высокие пороговые значения  $\geq 600$  пг/мл могут быть более подходящими для этих целей. [207]

### **5.3.3. Другие лабораторные биомаркеры**

Лактат является маркером дисбаланса между тканевым снабжением кислородом и его потреблением, и, следовательно, маркером тяжелой ТЭЛА с явным или неизбежным гемодинамическим компромиссом. Повышенные уровни лактата артериальной крови  $\geq 2$  ммоль/л являются предикторами осложнений, связанных с ТЭЛА, как у не отобранных, [208] так и у нормотензивных пациентов с ТЭЛА. [209,210]



Повышенные уровни креатинина в сыворотке и снижение (расчетное) скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с 30-ти дневной смертностью от всех причин в острой стадии ТЭЛА. [211] Повышенные уровни липофалина и цистатина С, ассоциированные с нейтрофильной желатиной, связанные с острым почечным повреждением, также имеют прогностическую ценность. [212] В недавнем мета-анализе с включением 18 616 пациентов с острой ТЭЛА показано, что гипонатриемия является предиктором внутрибольничной смертности (OR 5,6, 95% ДИ 3,4-9,1). [213]

Вазопрессин выделяется при эндогенном стрессе, гипотонии и низком сердечном выбросе. Сообщается, что его суррогатный маркер, копептин, полезен для стратификации риска у пациентов с острой ТЭЛА. [214,215] Согласно результатам одноцентрового деривационного исследования 268 пациентов с нормотензивной ТЭЛА, уровни копептина  $\geq 24$  пмоль/л были связаны с 5,4-х кратным (95% ДИ 1.7-17.6) повышенным риском неблагоприятного исхода. [216] Эти результаты были подтверждены проспективным исследованием 843 пациентов с нормотензивной ТЭЛА, включенных в три Европейские когорты. [217]

#### 5.4. Комбинированные параметры и шкалы для оценки тяжести легочной эмболии

У пациентов без гемодинамической нестабильности индивидуальных исходных данных может быть недостаточно для определения и дальнейшей классификации тяжести ТЭЛА и раннего риска, связанного с ТЭЛА при использовании отдельных параметров. В результате различные комбинации клинических, визуальных и лабораторных параметров, описанных выше, были использованы для построения прогностических шкал, которые позволяют провести полуколичественную или количественную оценку ранней смерти, связанной с ТЭЛА. Из них шкалы *Bova* [218-221] и *HFABP* (или высокочувствительный тропонин Т), синкопэ, тахикардия (*FAST*) [219,222,223] были подтверждены в когортных исследованиях (см. **Таблицу дополнительных данных 4**). Тем не менее, их значение для тактики ведения пациента остается неясным. На сегодняшний день только сочетание дисфункции ПЖ на эхокардиограмме (или КТА) с положительным тропониновым тестом было непосредственно протестировано в качестве руководства для



принятия раннего терапевтического решения (антикоагуляция плюс реперфузионное лечение против только антикоагуляции) в большом РКИ пациентов с ТЭЛА без гемодинамической нестабильности. [244]

### 5.5. Интеграция отягчающих условий и сопутствующих заболеваний при оценке риска острой легочной эмболии

В дополнение к клиническим, визуальным и лабораторным данным, которые непосредственно связаны с тяжестью ТЭЛА и риском ранней смерти, связанной с ТЭЛА, необходимо оценить исходный риск смерти пациента и его ранний исход. Из клинических показателей, включающих тяжесть ТЭЛА и сопутствующую патологию, индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии (*PESI*) (Таблица 7) был наиболее тщательно проверен на сегодняшний день. [225-228] Основополагающая эффективность *PESI* заключается в надежной идентификации пациентов с низким риском 30-ти дневной смерти (классы *PESI I и II*). Одно рандомизированное исследование использовало низкий класс *PESI* в качестве основного критерия отбора пациентов для амбулаторного и домашнего лечения острой ТЭЛА. [178]

**Таблица 7. Оригинальная и упрощенная шкала тяжести ТЭЛА (*PESI*)**

Параметр	Оригинальная версия [226]	Упрощенная версия [229]
Возраст	Возраст в годах	1 балл, если возраст >80 лет
Мужской пол	+ 10 баллов	-
Онкология	+30 баллов	1 балл
Хроническая сердечная недостаточность	+10 баллов	1 балл
Хроническая патология легких	+10 баллов	1 балл
ЧСС $\geq 110$ в минуту	+20 баллов	1 балл
АД сист <100 мм рт. ст.	+30 баллов	1 балл
ЧДД >30 в минуту	+20 баллов	-
Температура тела <36.0°C	+20 баллов	-
Измененный ментальный статус	+60 баллов	-
SpO <sub>2</sub> <90%	+20 баллов	1 балл
<b>Стратификация риска (определяется как сумма баллов)</b>		
	<b>Класс I: <math>\leq 65</math> баллов</b> Очень низкий риск 30-ти дневной смерти (0-1.6%) <b>Класс II: 66-85 баллов</b>	<b>0 баллов=30-ти дневный риск смерти 1.0%</b> (95% ДИ 0.0-2.1%)



	Низкий риск смерти (1.7-3.5%)	
	<b>Класс III: 106-125 баллов</b> Высокий риск смерти (4.0-11.4%) <b>Класс IV: &gt;125 баллов</b> Очень высокий риск смерти (10.0-24.4%)	<b>≥1 балла=30-ти дневный риск смерти 10.9%</b> (95% ДИ 8.5-13.2%)

Ввиду сложности оригинальной версии *PESI*, которая включает в себя 11 по-разному взвешенных переменных, была разработана и утверждена упрощенная версия (*sPESI*; **Таблица 7**). [229-231] Как и в оригинальной версии *PESI*, сила *sPESI* заключается в надежной идентификации пациентов с низким риском смерти в течение 30 дней. Прогностическая ценность *sPESI* была подтверждена в обсервационных когортных исследованиях, [227,228] хотя этот индекс еще не использовался для руководства по принятию терапевтической тактики ведения пациентов с ТЭЛА низкого риска.

Диагноз сопутствующего ТГВ был идентифицирован как неблагоприятный прогностический фактор, независимо связанный со смертью в течение первых 3 месяцев после острой ТЭЛА. [232] В мета-анализе с рандомизацией 8859 пациентов с ТЭЛА, наличие сопутствующего ТГВ было подтверждено как предиктор 30-ти дневной смертности от всех причин (OR 1.9, 95% ДИ 1,5-2,4), хотя это не было предиктором неблагоприятных исходов, связанных с ТЭЛА через 90 дней. [233] Таким образом, сопутствующий ТГВ можно рассматривать как индикатор значительной сопутствующей патологии при острой ТЭЛА.

## 5.6. Прогностическая оценка

Классификация тяжести ТЭЛА и риска ранней смерти (в стационаре или в течение 30-ти дней) суммирована в **Таблице 8**. Оценка риска острой ТЭЛА начинается при подозрении на заболевание и в начале диагностического поиска. На этой ранней стадии важно идентифицировать пациентов с подозреваемой ТЭЛА высокого риска. Эта клиническая ситуация требует алгоритма экстренной диагностики (**Рисунок 4**) и немедленного начала реперфузионной терапии, как объяснено в разделе 7 и показано на **Рисунке 6** и **Рисунке 1 дополнительных данных**.



Исследование лабораторных биомаркеров, таких как сердечные тропонины или натрийуретические пептиды, не является необходимым для принятия немедленного терапевтического решения у пациентов с ТЭЛА высокого риска.

**Таблица 8. Классификация тяжести легочной эмболии и риска ранней (внутрибольничной или 30-ти дневной) смерти**

Риск ранней смерти		Индикаторы риска			
		Гемодинамическая нестабильность <sup>a</sup>	Клинические параметры тяжести ТЭЛА и/или сопутствующая патология: Класс PESI III – V или sPESI ≥1 балла	Дисфункция ПЖ по данным эхокардиографии и КТА легочных артерий <sup>b</sup>	Повышенный уровень сердечных тропонинов <sup>c</sup>
Высокий		+	(+) <sup>d</sup>	+	+
Промежуточный	Промежуточный высокий	-	(+) <sup>e</sup>	+	+
	Промежуточный низкий	-	(+) <sup>e</sup>	Положительный один из тестов (или оба отрицательные)	
Низкий		-	-	-	Оценка необязательна

<sup>a</sup> Одно из следующих клинических проявлений (Таблица 4): остановка сердца, обструктивный шок (систолическое АД <90 мм рт. ст. или вазопрессоры, необходимые для достижения АД ≥90 мм рт. ст., несмотря на адекватный статус наполнения, в сочетании с гипоперфузией конечного органа), или постоянная гипотензия (систолическое АД <90 мм рт. ст. или падение систолического АД более, чем на 40 мм рт. ст. в течение более 15 минут, не вызванное новой аритмией, гиповодемией или сепсисом);

<sup>b</sup> Прогностически значимые данные визуализации (трансторакальная эхокардиография или КТА легочных артерий) у пациентов с острой ТЭЛА; соответствующие точки отсечения графически представлены на Рисунке 3, а их прогностические показатели суммированы в Таблице 3 дополнительных данных;

<sup>c</sup> Повышение уровня других лабораторных биомаркеров, таких как NT-proBNP ≥600 нг/л, Н-FABP ≥6 нг/мл или копептин ≥24 пмоль/л, может предоставить дополнительную прогностическую информацию. Эти маркеры были подтверждены в когортных исследованиях, но они еще не использовались для определения решений по лечению в рандомизированных контролируемых исследованиях;

<sup>d</sup> Гемодинамическая нестабильность в сочетании с подтверждением ТЭЛА на КТА легочных артерий и/или свидетельством дисфункции ПЖ по результатам трансторакальной эхокардиографии достаточна для классификации пациента в категорию ТЭЛА высокого риска. В этих случаях не требуется ни подсчет PESI, ни измерение тропонинов или других кардиомаркеров.

<sup>e</sup> Могут присутствовать признаки дисфункции ПЖ по результатам трансторакальной эхокардиографии или КТА легочных артерий или повышенные уровни сердечных биомаркеров, несмотря на то, что рассчитанный класс PESI - I или II или sPESI 0 баллов. [234] До развития осложнений такие несоответствия для ведения ТЭЛА полностью понятны, и эти пациенты должны быть классифицированы в категорию промежуточного риска.



При отсутствии гемодинамической нестабильности в начале развития заболевания, далее рекомендуется стратификация риска ТЭЛА, так как это имеет значение для ранней выписки против госпитализации или наблюдения за пациентом (объяснено в разделе 7). В **Таблице 8** представлен обзор клинических, визуализационных и лабораторных параметров, используемых для разделения пациентов в группы промежуточного и низкого риска ТЭЛА. *PESI* или *sPESI* наиболее широко подтвержденные и наиболее широко используемые клинические оценочные шкалы на сегодняшний день, так как они объединяют исходные показатели тяжести острой ТЭЛА с отягчающими обстоятельствами и сопутствующей патологией пациента. В целом *PESI* класса I II или *sPESI* 0 баллов является надежным предиктором ТЭЛА низкого риска.

Помимо клинических показателей, пациенты в группе промежуточного риска, у которых есть признаки дисфункции ПЖ (по данным эхокардиографии) или КТА легочных артерий) и повышенные уровни сердечных биомаркеров (особенно положительный тропониновый тест) классифицируются в категорию промежуточного высокого риска. Как будет обсуждаться более подробно в разделе 7, в этих случаях рекомендуется тщательный мониторинг, направленный на раннее выявление гемодинамической декомпенсации или коллапса, и, следовательно, необходимость спасательной реперфузионной терапии. [179] Пациенты, у которых ПЖ кажется нормальным на эхокардиографии или КТА легочных артерий и/или имеющие нормальные уровни сердечных биомаркеров, относятся к категории промежуточного низкого риска. В качестве альтернативного подхода использование дальнейших прогностических показателей, сочетающих клинические, визуальные и лабораторные параметры, могут рассматриваться для полуколичественной оценки тяжести эпизода ТЭЛА, и выделения промежуточного высокого и промежуточного низкого уровня риска. В **Таблице 4 дополнительных данных** приведены оценки, чаще всего исследованных с этой целью в наблюдательных (когортные) исследованиях; однако нет данных из РКИ.

Недавний мета-анализ, включил 21 когортное исследование с общим количеством 3295 пациентов с ТЭЛА низкого риска (*PESI* I или II класса или *sPESI* 0 баллов). [234] В целом, 34% (95% ДИ 30-39%) имели признаки дисфункции ПЖ на эхокардиографии или КТА легочных артерий. Данные о ранней смертности были представлены в семи исследованиях (1597 пациентов); OR 4,19 (95% ДИ



1,39-12,58) для смерти от любой причины при наличии дисфункции ПЖ; повышенный уровень сердечного тропонина ассоциировался с сопоставимыми величинами повышения риска. [234] Ранние показатели смертности от всех причин (1,8% при дисфункции ПЖ и 3,8% при повышенном уровне тропонина), [234] были в нижнем диапазоне сопоставимом с пациентами, находящимися в группе промежуточного риска ТЭЛА. [235] До развития клинических осложнений такие несоответствия у пациентов с признаками дисфункции ПЖ или повышенными уровнями сердечных биомаркеров, несмотря на низкий класс *PESI* или *sPESI*, равный 0, следует классифицировать как промежуточный низкий уровень риска ТЭЛА.

### 5.7. Рекомендации по прогностической оценке

Рекомендации	Класс <sup>a</sup>	Уровень <sup>b</sup>
Рекомендуется начальная стратификация риска при подозрении или подтвержденной ТЭЛА, основанная на наличии гемодинамической нестабильности с целью выявления пациентов с высоким риском ранней смерти. [218,219,235]	I	B
У пациентов без гемодинамической нестабильности рекомендуется дальнейшая стратификация пациентов с острой ТЭЛА в категорию среднего и низкого риска. 179,218,219,235	I	B
У пациентов без гемодинамической нестабильности следует использовать правила клинического прогнозирования, учитывающие тяжесть ТЭЛА и сопутствующую патологию; для оценки риска в острой стадии ТЭЛА необходимо рассмотреть использование шкал <i>PESI</i> или <i>sPESI</i> . [178,226,229]	IIa	B
Оценка ПЖ методами визуализации <sup>c</sup> и/или тестированием сердечных биомаркеров <sup>d</sup> должна быть рассмотрена, даже при наличии низкого класса по шкале <i>PESI</i> или <i>sPESI</i> =0. [234]	IIa	B
У пациентов без гемодинамической нестабильности использование валидированных шкал, сочетающих клинические, визуальные и лабораторные данные, а также связанные с ТЭЛА прогностические факторы, могут рассматриваться в качестве дополнительной стратификации тяжести острого эпизода ТЭЛА. [218-223]	IIb	C

<sup>a</sup> класс рекомендаций;

<sup>b</sup> уровень доказательности;

<sup>c</sup> трансторакальная эхокардиография или КТА легочных артерий;

<sup>d</sup> сердечные тропонины или натрийуретические пептиды.





## **6. Лечение в острой фазе**

### **6.1. Поддержка гемодинамики и дыхания**

#### **6.1.1. Оксигенотерапия и вентиляция**

Гипоксемия является одной из особенностей тяжелой ТЭЛА и в основном обусловлена несоответствием между вентиляцией и перфузией. Использование оксигенотерапии показано пациентам с ТЭЛА при  $SaO_2 < 90\%$ . Тяжелая гипоксемия/дыхательная недостаточность, невосприимчивая к обычной оксигенотерапии может быть объяснена шунтированием крови справа налево через открытое овальное отверстие или дефект межпредсердной перегородки. Также следует рассмотреть дальнейшие методы оксигенации, включая высокопоточную оксигенотерапию [236,237] и механическую вентиляцию легких (неинвазивную или инвазивную). Необходимо понимать, что в случаях крайней нестабильности (остановка сердца), коррекция гипоксемии будет невозможна без одновременной легочной реперфузии.

Пациенты с правожелудочковой недостаточностью часто являются гипотензивными или сильно подвержены развитию тяжелой гипотонии во время индукции в анестезию, при интубации и вентиляции с положительным давлением. Следовательно, интубация должна проводиться только в том случае, если пациенты неспособны терпеть или справляться с неинвазивной вентиляцией. Когда это возможно, неинвазивная вентиляция или высокопоточная оксигенотерапия должны быть предпочтительными модальностями; если используется механическая вентиляция, необходимо проводить терапию для ограничения неблагоприятных гемодинамических эффектов. Положительное внутригрудное давление, вызванное искусственной вентиляцией, может снизить венозный возврат и усугубить низкий сердечный выброс из-за дисфункции ПЖ у пациентов с ТЭЛА высокого риска; следовательно, положительное давление в конце выдоха следует применять с осторожностью. Дыхательные объемы примерно 6 мл/кг массы тела следует использовать в попытке сохранить плато давления в конце вдоха  $< 30$  см  $H_2O$ . Если необходима интубация, следует избегать использования препаратов для индукции, более склонных к развитию гипотонии.



### 6.1.2. Фармакологическое лечение острой правожелудочковой недостаточности

Острая правожелудочковая недостаточность с развитием низкого системного выброса является ведущей причиной смерти у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Принципы лечения острой правожелудочковой недостаточности были рассмотрены в заявлении *Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function*. [68] Обзор текущих вариантов лечения острой недостаточности ПЖ приведены в **Таблице 9**.

**Таблица 9.** Лечение правожелудочковой недостаточности при острой легочной эмболии высокого риска

Стратегия	Параметры и использование	Предостережения
<b>Оптимизация волемического объема</b>		
Осторожная волемическая нагрузка с использованием физраствора или раствора Рингера-Лактата в объеме менее 500 мл в течение 15-30 минут	Рассмотрите у пациентов с нормальным низким центральным венозным давлением (например, из-за сопутствующей гиповолемии)	Волемическая нагрузка может привести к перерастяжению ПЖ, ухудшению взаимосвязи между желудочками, и уменьшению сердечного выброса [239]
<b>Вазопрессоры и инотропы</b>		
Норадреналин <sup>a</sup> , 0,2-1,0 мкг/кг/мин [240]	Увеличивает сократимость ПЖ и системное АД, способствует улучшению межжелудочкового взаимодействия, и восстанавливает коронарный перфузионный градиент	Чрезмерная вазоконстрикция может ухудшить тканевую перфузию
Добутамин 2,0-20,0 мкг/кг/мин [241]	Увеличивает сократимость ПЖ, снижает давление наполнения	Может усугубить артериальную гипотензию, если используется без вазопрессора; может вызвать или усугубить аритмию
<b>Механическая поддержка кровообращения</b>		
Вено-артериальная ЭКМО/экстракорпоральная поддержка жизни [251,252,258]	Быстрая краткосрочная поддержка в сочетании с оксигенатором	Осложнения при использовании в течение более длительного периода (> 5 10 дней), включая кровотечение и инфекции; нет клинической пользы, без сочетания с хирургической эмболэктомией; требует опытная команда

<sup>a</sup> при остановке сердечной деятельности используется адреналин



Если центральное венозное давление низкое, можно использовать умеренную (менее 500 мл) волемическую нагрузку, поскольку это может увеличить сердечный индекс у пациентов с острой ТЭЛА. [238] Тем не менее, объемная нагрузка может привести к перерастяжению ПЖ и в конечном итоге вызвать снижение сердечного выброса. [239] Экспериментальные исследования показывают, что агрессивная волемическая нагрузка бесполезна и может даже ухудшить функцию ПЖ. Объемная нагрузка может быть целесообразной, если низкое артериальное давление сочетается с отсутствием повышенного давления наполнения. Оценка волемического статуса с помощью ультразвуковой визуализации нижней полой вены (небольшая и/или коллабированная нижняя полая вена при наличии острой ТЭЛА высокого риска указывает на гиповолемию). В качестве альтернативной методики может использоваться контроль ЦВД. Если есть признаки повышенного центрального венозного давления, дальнейшая объемная нагрузка должна быть приостановлена.

Применение вазопрессоров часто необходимо параллельно или в ожидании фармакологического, хирургического или интервенционного реперфузионного лечения. Норэдреналин может улучшить системную гемодинамику путем улучшения систолического взаимодействия желудочков и коронарной перфузии, не вызывая изменений легочного сосудистого сопротивления. [240] Его использование должно быть ограничено у пациентов с кардиогенным шоком. На основании результатов небольшой серии показано, что использование добутамина может быть рассмотрено у пациентов с ТЭЛА с низким сердечным индексом и нормальным АД; тем не менее, повышение сердечного индекса может усугубить несоответствие вентилиция/перфузия путем дальнейшего перераспределения потока от полностью или частично окклюзированных сосудов к неокклюзированным. [241] Хотя экспериментальные данные свидетельствуют о том, что левосимендан может восстанавливать сопряжение между ПЖ и легочными артериями путем сочетания легочной вазодилатации с увеличением сократимости ПЖ, [242] доказательств клинической пользы нет.

Вазодилататоры уменьшают давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление, но могут усугубить гипотонию и системную гипоперфузию из-за их недостаточной специфичности для легочной сосудистой системы



после внутривенного введения. Хотя небольшие клинические исследования показали, что вдыхание оксида азота может улучшить гемодинамический статус и газообмен у пациентов с ТЭЛА, [243-245] на сегодняшний день нет доступных доказательств его клинической эффективности или безопасности. [246]

### **6.1.3. Механическая поддержка кровообращения и оксигенации**

Временное использование механической сердечно-легочной поддержки, в основном вено-артериального ЭКМО, может быть полезным у пациентов с ТЭЛА высокого риска с коллапсом кровообращения или остановкой сердца. Выживание критически больных пациентов было описано в ряде случаев, [247-252] но до настоящего времени не было проведено ни одного РКИ, изучавших эффективность и безопасность этих устройств при наличии ТЭЛА высокого риска. Использование ЭКМО связано с высокой частотой осложнений, даже если используются в течение короткого периода времени, и результаты зависят от опыта центра и выбора пациента. Следует учитывать повышенный риск кровотечений, связанный с необходимостью сосудистых доступов, особенно у пациентов, которым проводится тромболизис. В настоящее время эффективность использования ЭКМО в качестве самостоятельной методики с антикоагуляцией противоречива, [247,252] поэтому должны быть рассмотрены дополнительные методы лечения, такие как хирургическая эмболэктомия.

Описано несколько случаев с хорошими результатами при использовании *ImpellaVR* у пациентов с шоком, вызванном острой ТЭЛА. [253,254]

### **6.1.4. Расширенная поддержка жизни при остановке сердца**

Острая ТЭЛА является частью дифференциальной диагностики остановки сердца с *non-shockable* ритмом на фоне безпульсовой электрической активности. При остановке сердца, предположительно вызванной острой ТЭЛА, следует соблюдать протокол расширенной поддержки жизни. [255,256] Решение о лечении острой ТЭЛА следует принимать как можно раньше, когда еще возможно достижение хороших результатов. Тромболитическая терапия должна быть рассмотрена; после введения тромболитического препарата сердечно-легочная реанимация должна продолжаться в течение не менее 60-90 минут. [257]



## 6.2. Начальная антикоагуляция

### 6.2.1. Парентеральные антикоагулянты

У пациентов с высокой или средней клинической вероятностью возникновения ТЭЛА (см. раздел 4), антикоагуляция должна быть начата до получения результатов диагностических тестов. Обычно используются НМГ или фондапаринукс п/к (**Таблица дополнительных данных 5**), или в/в введение НФГ. На основании фармакокинетических данных (**Таблица 6 дополнительных данных**) [259] столь же быстрый антикоагулянтный эффект также может быть достигнут при использовании оральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К (НОАК). Фаза III клинического исследования продемонстрировала не уступающую эффективность антикоагулянтной терапии с использованием более высоких доз апиксабана в течение 7 дней или ривароксабана в течение 3 недель. [259-261]

НМГ и фондапаринукс предпочтительнее НФГ для начальной антикоагуляции при ТЭЛА, так как они связаны с меньшим риском возникновения тяжелых кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении. [262-265] Кроме этого, при использовании этих препаратов не требуются регулярного мониторинга уровней анти-Ха. Использование НФГ в настоящее время в значительной степени ограничено пациентами с явной гемодинамической нестабильностью или угрожающей гемодинамической декомпенсацией, при которой необходимо проведение первичного реперфузионного лечения. НФГ также рекомендуются у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [клиренс креатинина (CrCl)  $\leq 30$  мл/мин], а также у пациентов с выраженным ожирением. Если НМГ назначают пациентам с CrCl 15-30 мл/мин, следует использовать адаптированную схему дозирования. Доза НФГ корректируется на основе активированного частичного тромбопластинового времени (**Таблица дополнительных данных 7**). [266]

### 6.2.2. Пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К

НОАК — это небольшие молекулы, которые являются прямым ингибитором одного активного фактора коагуляции, который представляет собой тромбин для



дабигатрана и фактор Ха для аписабана, эдоксабана и ривароксабана. Характеристики НОАК, используемые при лечении острой ТЭЛА, обобщены в **дополнительной Таблице данных 6**. Вследствие предсказуемой биодоступности и фармакокинетики, НОАК можно вводить в фиксированных дозах без рутинного лабораторного мониторинга. По сравнению с антагонистами витамина К (АВК), при одновременном назначении НОАК с другими лекарственными средствами отмечается меньше лекарственных взаимодействий. [259] В III фазе клинического исследования пациентов с ВТЭ, дозы дабигатрана, ривароксабана и аписабана не были снижены у пациентов с легкой умеренной почечной дисфункцией (CrCl 30 - 60 мл/мин), тогда как эдоксабан назначался в дозе 30 мг у этих пациентов. Пациенты с CrCl <25 мл/мин были исключены из исследования с приемом аписабана, тогда как пациенты с CrCl <30 мл/мин были исключены из исследования с приемом ривароксабана, эдоксабана и дабигатрана (**Таблица дополнительных данных 8**).

Фаза III исследований по лечению острого ВТЭ (**Дополнительные данные Таблица 8**), а также лиц, находящихся на длительном лечении после первых 6 месяцев (см. раздел 8), продемонстрировала схожую эффективность НОАК по сравнению с комбинацией НМГ + АВК для профилактики симптоматического или летального рецидива ВТЭ. Кроме того, отмечено значительное снижение частоты серьезных кровотечений. [267] Различные схемы приема препаратов, протестированные в этих исследованиях, показаны в **Таблице дополнительных данных 8**. В последующем проведенном мета-анализе, частота инцидентности первичного результата отмечена у 2,0% пациентов, получавших НОАК, и у 2,2% пациентов, получавших АВК (RR 0,88, 95% ДИ 0,74-1,05). [268] Серьезное кровотечение произошло у 1,1% пациентов, получавших НОАК, и у 1,7% пациентов, получавших АВК (RR 0,60 95% ДИ 0,41-0,88). По сравнению с пациентами, получавшими АВК, жизнеугрожающие кровотечения произошли реже в группе пациентов, получавших НОАК (RR 0,38, 95% ДИ 0,23 0,62); в частности, отмечено значительное снижение частоты внутричерепных кровотечений (RR 0,37, 95% ДИ 0,2-0,68) и фатальных кровотечений (RR 0,36, 95% ДИ 0,15-0,87). [268]

Предложения по антикоагулянтному лечению ТЭЛА в специфических клинических ситуациях, для которых отсутствуют убедительные доказательства, представлены в **Таблице дополнительных данных 9**.



Практическое руководство для врачей относительно применения НОАК и тактике при чрезвычайных ситуациях, связанных с их использованием, регулярно обновляется Европейской ассоциацией сердечного ритма. [259]

### **6.2.3. Антагонисты витамина К**

АВК были золотым стандартом оральной антикоагуляции на протяжении более, чем 50 лет. При назначении АВК следует продолжать параллельное введение НМГ, НФГ или фондапаринукса в течение более, чем 5 дней до нормализации МНО на уровне 2,0-3,0 в течение 2 дней подряд. Начальная дозировка варфарина составляет 10 мг у пациентов в возрасте <60 лет. У пожилых пациентов без сопутствующей патологии доза варфарина составляет менее 5 мг. Суточная доза корректируется в соответствии с МНО в течение следующих 5-7 дней, до достижения целевых значений МНО 2,0-3,0. Фармакогенетическое тестирование может увеличить точность дозирования варфарина. [270,271] При использовании в дополнение к клиническим показателям фармакогенетического тестирования улучшает антикоагулянтный контроль и может быть связано со сниженным риском кровотечения, но не снижает риск тромбоэмболических осложнений или смерти. [272]

Реализация структурированной антикоагулянтной службы (антикоагулянтные клиники) демонстрирует увеличенное время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне и улучшенный клинический результат, по сравнению с контролем антикоагуляции врачами общей практики. [273,274] Наконец, у отобранных и соответствующим образом обученных пациентов, самоконтроль за приемом АВК связан с меньшим количеством тромбоэмболических событий и увеличением времени нахождения МНО в терапевтическом диапазоне. [275]

## **6.3. Реперфузионная терапия**

### **6.3.1. Системный тромболитический**

Тромболитическая терапия приводит к быстрому уменьшению легочной обструкции, давления в легочных артериях и легочного сосудистого сопротивления у пациентов с ТЭЛА по сравнению с использованием только НФГ; эти улучшения сопровождаются снижением дилатации ПЖ на эхокардиографии. [276-



279] Наибольшее преимущество наблюдается, когда лечение начинается в течение 48 часов после появления симптомов, но тромболизис все еще может быть полезным у пациентов, у которых начало заболевания было в течение 6 - 14 дней. [280] Неэффективный тромболизис, судя по сохраняющейся клинической нестабильности, и дисфункции ПЖ на эхокардиографии через 36 часов после проведения тромболизиса, отмечен у 8% пациентов с высокой степенью риска ТЭЛА. [281]

Мета-анализ исследований тромболизиса, которые включали (но не были ограничены) пациентов с ТЭЛА высокого риска, определяемым в основном наличием кардиогенного шока, свидетельствует о значительном снижении комбинированного исхода (смертность и рецидивирующая ТЭЛА) (**дополнительные данные Таблица 10**). При этом частота серьезных кровотечений составила 9,9%, частота внутричерепных кровоизлияний - 1,7%. [282]

У нормотензивных пациентов с ТЭЛА промежуточного риска, определяемой как наличие дисфункции ПЖ и повышенных уровней тропонина, эффективность тромболитической терапии изучали в исследовании *Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO)*. [179] Тромболитическая терапия ассоциировалась со значительным снижением риска декомпенсации или коллапса гемодинамики, однако это сопровождалось параллельным повышением риска тяжелых внечерепных и внутричерепных кровотечений. [179] В исследовании *PEITHO* 30-ти дневная смертность была низкой в обеих группах, хотя мета-анализ показал снижение смертности, связанной с ТЭЛА и общей смертности до 50 - 60% после тромболитической терапии у пациентов промежуточного риска ТЭЛА (**дополнительные данные Таблица 10**). [282,283]

Утвержденные схемы и дозы тромболитических препаратов при лечении ТЭЛА, а также противопоказания к этому виду лечения, показаны в **Таблице 10**. Быстрое введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA в дозе 100 мг в течение 2 ч) предпочтительнее длительной инфузии тромболитических препаратов первого поколения (стрептокиназа и урокиназа). Предварительные отчеты об эффективности и безопасности сниженной дозы rtPA [284,285] нуждаются в подтверждении убедительными доказательствами, прежде чем могут быть разработаны какие-либо рекомендации в этом отношении. НФГ можно вводить во время непрерывной инфузии альтеплазы, но следует





прекратить его введение при использовании стрептокиназы или урокиназы. [65] Ретеплаза, [286] десмотеплаза, [287 или теноктеплаза [179,278,279] также были исследованы, но в настоящее время ни один из этих препаратов не одобрен для использования при острой ТЭЛА.

Остается неясным, оказывает ли влияние ранний тромболизис при острой ТЭЛА промежуточного и высокого риска на клинические симптомы, функциональные ограничения или частоту развития хронической легочной гипертензии в течение длительного периода наблюдения. Небольшое рандомизированное исследование 83 пациентов показало, что тромболизис может улучшить функциональную способность через 3 месяца по сравнению с антикоагуляционной терапией. [278] В исследовании *PEITHO*, [179] умеренно выраженная персистирующая симптоматика, в основном одышка, была отмечена у 33% пациентов в отдаленном периоде (в течение  $41,6 \pm 15,7$  месяцев) клинического наблюдения. [288] Однако, большинство пациентов (85% в группе теноктеплазы и 96% в группе плацебо) имели низкую или промежуточную вероятность - на основании определения Руководства ESC [289] - персистирующей или вновь возникшей легочной гипертензии при эхокардиографическом наблюдении. [288] Поэтому, результаты этого исследования не поддерживают роль тромболизиса в плане предотвращения отдаленных последствий (раздел 10) после ТЭЛА промежуточного риска, хотя есть ограничения исследования, в том, что длительное клиническое наблюдение было доступно только у 62% исследуемой популяции.

**Таблица 10** Тромболитические схемы, дозы и противопоказания

Препарат	Режим	Противопоказания
rtPA	100 мг в течение 2 ч 0,6 мг / кг в течение 15 мин (максимальная доза 50 мг) <sup>a</sup>	Геморрагический инсульт или инсульт неизвестного происхождения в анамнезе Ишемический инсульт в предыдущие 6 месяцев
Стрептокиназа	250 000 МЕ как нагрузочная доза в течение 30 мин, затем 100 000 МЕ / ч в течение 12–24 ч. Ускоренный режим: 1,5 млн МЕ в течение 2 ч.	Новообразование центральной нервной системы тяжелая травма, операция или травма головы в предыдущие 3 недели Геморрагический диатез Активное кровотечение Относительные



Урокиназа	4400 МЕ / кг в качестве нагрузочной дозы в течение 10 минут, затем 4400 МЕ / кг / час в течение 12-24 часов. Ускоренный режим: 3 миллиона МЕ в течение 2 часов.	Транзиторная ишемическая атака в предыдущие 6 месяцев Прием оральных антикоагулянтов Беременность или первая неделя после родов Пункция несжимаемых сосудов Травматичная реанимация Рефрактерная гипертония (систолическое АД > 180 мм рт. Ст.) Прогрессирующее заболевание печени Инфекционный эндокардит Активная язвенная болезнь
-----------	---	--

<sup>a</sup> Это ускоренный режим для rtPA при легочной эмболии; он официально не одобрен, но иногда используется при крайней гемодинамической нестабильности (остановка сердца).

### **6.3.2 Чрескожное катетер-направленное лечение.**

Механическая реперфузия основана на введении катетера в легочные артерии через бедренную вену. Для механической фрагментации, аспирации тромба или, что более часто, при фармакомеханическом подходе, сочетающем механическую или сверхзвуковую фрагментацию тромба с *in situ* сниженной дозой тромболитика, используются различные типы катетеров (суммированные в таблице 11 дополнительных данных).

Большая часть сведений о катетерной эмболэктомии получена из реестров и объединенных результатов из серии случаев [290,291]. Общие показатели успешного выполнения процедуры (определяемые как гемодинамическая стабилизация, коррекция гипоксии и выживаемость до выписки из стационара) при чрескожной катетерной терапии, описанной в этих исследованиях, достигли 87% [292] однако эти результаты не исключают погрешность. Одно РКИ сравнивало общепринятую терапию обычным гепарином и катетерную терапию, сочетающую ультразвуковую фрагментацию тромба и низкодозированный тромболитис *in situ* у 59 пациентов с ТЭЛА промежуточного риска. В этом исследовании ультразвуковой тромболитис был связан с более значительным уменьшением соотношения диаметра правого и левого желудочков через 24 часа, без повышенного риска кровотечения [293]. Данные двух проспективных когортных исследований [294,295] и регистра [296], (в общей сложности 352 пациента) поддерживают улучшение функции правого желудочка, перфузии легкого и давления в легочной артерии у пациентов с ТЭЛА среднего или высокого риска при использова-



нии этой техники. Внутрочерепное кровоизлияние было редким, хотя частота тяжелого и умеренного геморрагического синдрома по классификации GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries - Глобальное использование стрептокиназы и тканевого активатора плазминогена для окклюзированных коронарных артерий) составила 10 % [294]. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, учитывая относительно небольшое число леченных пациентов, отсутствие исследований, непосредственно сравнивающих катетер-направленную терапию с системной тромболитической терапией, и отсутствие данных РКИ о результатах клинической эффективности

### ***6.3.3 Хирургическая эмболэктомия***

Хирургическая эмболэктомия при острой ТЭЛА обычно проводится искусственного кровообращения без перекрестного пережатия аорты и кардиоплегии с последующим разрезом двух основных легочных артерий с удалением или аспирацией свежих тромбов.

Недавние сообщения указывают на благоприятные хирургические результаты при ТЭЛА высокого риска с остановкой сердца или без нее, а также в отдельных случаях с промежуточным риском [297-300]. Среди 174 322 пациентов, госпитализированных в период с 1999 по 2013 год с диагнозом ТЭЛА в Нью-Йорке Штат Йорк, показатели выживаемости и рецидива сравнивались между пациентами, перенесшими тромболизис ( $n = 1854$ ) или хирургическую эмболэктомию ( $n = 257$ ) в качестве терапии первой линии [297]. В целом не было различий между двумя типами реперфузионного лечения в отношении 30-дневной летальности (15 и 13% соответственно), но тромболизис был связан с более высоким риском инсульта и повторного вмешательства через 30 дней. Также не было обнаружено различий с точки зрения 5-летней актуарной выживаемости, но тромболитическая терапия была связана с более высокой частотой рецидивирующей ТЭЛА требующей повторной госпитализации, по сравнению с хирургическим вмешательством (7,9 против 2,8%). Тем не менее, в этом наблюдательном ретроспективном исследовании не было случайного распределения двух видов лечения, и, возможно, были отобраны пациенты, направленные на операцию. Анализ базы данных Общества торакальной хирургии с многоцентровым сбором данных,



включающей 214 пациентов, которым была сделана хирургическая эмболэктомия по поводу ТЭЛА с высоким ( $n = 38$ ) или промежуточным риском ( $n = 176$ ), выявил уровень смертности в стационаре 12%, с наихудшим результатом (32%) в группе, перенесшей дооперационную остановку сердца [299].

Недавний опыт, по-видимому, подтверждает необходимость сочетания ЭКМО с хирургической эмболэктомией, особенно у пациентов с ТЭЛА высокого риска с сердечно-легочной реанимацией или без нее.

Среди пациентов с ТЭЛА промежуточного риска ( $n = 28$ ), ТЭЛА высокого риска без остановки сердца ( $n = 18$ ) и ТЭЛА с остановкой сердца ( $n = 9$ ), показатели выживаемости в стационаре и в течение года были 93 и 91% соответственно [300].

#### **6.4. Междисциплинарная тромбоэмболическая бригада**

Концепция междисциплинарных групп быстрого реагирования для управления «тяжелыми» (высокий риск или некоторые случаи промежуточного риска) тромбоэмболиями легочной артерии возникла в США, и в дальнейшем была признана медицинским сообществом и внедрена в больницах в Европе и во всем мире. Создание групп реагирования при ТЭЛА приветствуется, поскольку они отвечают потребностям современного системного здравоохранения [301]. Такая группа объединяет команду специалистов из различных дисциплин, включая, например, кардиологию, пульмонологию, гематологию, сосудистую хирургию, анестезиологию/интенсивную терапию, кардиоторакальную хирургию и интервенционную радиологию. Команда собирается в режиме реального времени (лицом к лицу или через веб-конференцию), чтобы улучшить принятие клинических решений. Это позволяет составить план лечения и облегчает его немедленное выполнение [301]. Точный состав и режим работы группы не являются фиксированными, и зависят от ресурсов и опыта, имеющихся в каждой больнице для лечения ТЭЛА.

#### **6.5. Фильтры полых вен**

Целью перекрытия полых вен является механическое предотвращение попадания венозных сгустков в легочную циркуляцию. Большинство устройств, используемых в настоящее время, вставляются чрескожно и могут быть извлечены



через несколько недель или месяцев или при необходимости оставлены на длительный срок.

Потенциальные показания включают ВТЭ и абсолютное противопоказание к лечению антикоагулянтами, рецидивирующую ТЭЛА, несмотря на адекватную антикоагулянтную терапию, и первичную профилактику у пациентов с высоким риском ВТЭ.

Другие потенциальные показания для размещения фильтра, включая свободно плавающие тромбы, не были подтверждены у пациентов без противопоказаний к терапевтической антикоагуляции.

Только в двух рандомизированных исследованиях у пациентов с проксимальным ТГВ сравнивали антикоагуляцию с перекрытием и без перекрытия полых вен, при наличии или отсутствии ассоциированной ТЭЛА [302-304].

В исследовании «Профилактика рецидивирующей ТЭЛА при использовании кава-фильтров (Prevention of Recurrent Pulmonary Embolism by Vena Cava Interruption -PREPIC study) показано что фильтр был связан со значительным снижением риска рецидивирующей ТЭЛА и значительным увеличением риска ТГВ, без существенного различия в риске рецидивирующего ВТЭ или смерти [303,304].

В исследовании PREPIC-2 было рандомизировано 399 пациентов с ТЭЛА и венозным тромбозом, которым проводилось лечение антикоагулянтами и установка извлекаемого кава-фильтра или только лечение антикоагулянтами. В этом исследовании частота рецидивирующего ВТЭ была низкой в обеих группах и не различалась между группами [302]. Систематический обзор и мета-анализ опубликованных отчетов об эффективности и безопасности фильтров полых вен включал 11 исследований, а это в общей сложности 2055 пациентов, которым был установлен кава-фильтр, против 2149 пациентов контрольной группы [305]. Размещение фильтра в полых венах было связано с 50% снижением частоты ТЭЛА и 70% повышением риска ТГВ с течением времени. Ни смертность от всех причин, ни смертность, связанная с ТЭЛА, не различались между пациентами с установленным фильтром или без него.



Широкие показания к установке венозного фильтра у пациентов с недавним (<1 месяц) проксимальным ТГВ и абсолютным противопоказанием к лечению антикоагулянтами основаны главным образом на понимании высокого риска рецидивирующей ТЭЛА в этой ситуации и отсутствии других вариантов лечения.

Осложнения, связанные с установкой кава-фильтров, частые и могут быть серьезными. Систематический обзор литературы выявил пенетрацию венозной стенки в 1699 (19%) из 9002 процедур; из этих случаев 19% имели поражение соседних органов и более 8% были симптомными [306]. Летальные осложнения были редки (только два случая), но 5% пациентов требовали серьезных вмешательств, таких как хирургическое удаление фильтра, установка эндоваскулярного стента или эмболизация, эндоваскулярное извлечение постоянного фильтра или чрескожная нефростомия или установка мочеточникового стента [306]. Другие осложнения, которые были опубликованы, включают перелом фильтра и / или эмболизацию, и ТГВ, иногда распространяющиеся до полой вены [303,307,308].

## 6.6 Рекомендации по лечению острой фазы легочной эмболии высокого риска

Рекомендации	Класс	Уровень
У пациентов с ТЭЛА высокого риска рекомендуется незамедлительно начать антикоагуляцию с НФГ, включая болюсную инъекцию с поправкой на вес,	I	C
У пациентов с ТЭЛА высокого риска рекомендуется системный тромболизис	I	B
При противопоказаниях к тромболизису или при отсутствии эффекта рекомендуется хирургическая эмболэктомия из легочных артерий для пациентов с ТЭЛА высокого риска, <sup>b</sup> 281	I	C
При противопоказаниях к тромболизису или при отсутствии эффекта рассматривается катетер-направленная терапия артерий для пациентов с ТЭЛА высокого риска <sup>b</sup>	IIa	C



У пациентов с ТЭЛА высокого риска рассматривается норадреналин и/или добутамин	<b>IIa</b>	<b>C</b>
У пациентов с ТЭЛА и рефрактерной циркуляторной недостаточностью или остановкой сердца можно рассматривать ЭКМО в сочетании с хирургической эмболэктомией или катетер-направленным лечением. <sup>b</sup> 252	<b>IIb</b>	<b>C</b>

<sup>a</sup> См. Таблицу 4 для определения ТЭЛА высокого риска. После гемодинамической стабилизации пациента продолжайте лечение антикоагулянтами, как при ПЭ среднего или низкого риска (раздел 6.7).

<sup>b</sup> При наличии опыта и оснащения в учреждении

## 6.7. Рекомендации по лечению ТЭЛА промежуточного и низкого риска в острую фазу

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Начало антикоагуляции</b>		
Рекомендуется незамедлительное начало антикоагуляции у пациентов с высокой или промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА, в то время как продолжается диагностический процесс.	<b>I</b>	<b>C</b>
При назначении парентеральных антикоагулянтов для большинства больных рекомендуется НМГ или фондапаринукс (в большей степени чем НФГ) [262,309-311]	<b>I</b>	<b>A</b>
Когда пероральная антикоагуляция начинается у пациента с ТЭЛА, которому не противопоказаны НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан), предпочтение отдается этим препаратам, а не антагонистам витамина К [260,261,312-314]	<b>I</b>	<b>A</b>
При использовании АВК рекомендуется совместное применение с парентеральными антикоагулянтами до достижения МНО 2,5 (диапазон 2,0 -3,0) [315,316].	<b>I</b>	<b>A</b>
Использование НОАК не рекомендуется у больных с тяжелым нарушением функции почек <sup>b</sup> , при беременности и лактации и при антифосфолипидном синдроме [260,261,312-314]	<b>III</b>	<b>C</b>
<b>Реперфузионная терапия</b>		



У больных с прогрессирующими нарушениями гемодинамики на фоне антикоагулянтной терапии рекомендована тромболитическая терапия спасения	<b>I</b>	<b>B</b>
В качестве альтернативы тромболитической терапии спасения у больных с гемодинамическими нарушениями на фоне антикоагулянтной терапии могут рассматриваться хирургическая эмбоэктомия <sup>c</sup> из легочной артерии или чрескожная катетер-направленная терапия <sup>c</sup> .	<b>IIa</b>	<b>C</b>
При промежуточном и среднем риске ТЭЛА рутинный первичный системный тромболизис не рекомендуется <sup>a,d</sup> [179].	<b>III</b>	<b>B</b>

<sup>a</sup> –таблица 8 для определения тяжести ТЭЛА и риска, связанного с ТЭЛА

<sup>b</sup> Дабигатран не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина <30 мл / мин. Эдоксабан следует назначать в дозе 30 мг один раз в день пациентам с клиренсом креатинина 15–50 мл / мин и не рекомендуется пациентам с клиренсом креатинина <15 мл / мин. Ривароксабан и апиксабан следует использовать с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15 - 29 мл / мин, и их использование не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина <15 мл / мин.

<sup>c</sup> При наличии опыта и оснащения в учреждении

<sup>d</sup> Отношение риска/польза хирургической эмбоэктомии или катетер-ориентированных процедур еще не было установлено при ТЭЛА среднего или низкого риска.

## 6.8. Рекомендации по созданию междисциплинарной тромбоэмболической группе

Рекомендации	Класс	Уровень
Следует рассмотреть возможность создания междисциплинарной группы и программы для лечения ТЭЛА с высоким и (в отдельных случаях) ТЭЛА со средним риском, в зависимости от ресурсов и опыта, имеющихся в каждой больнице.	<b>IIa</b>	<b>C</b>

## 6.9. Рекомендации по фильтрам в нижней полой вене.

Рекомендации	Класс	Уровень
--------------	-------	---------





Установка фильтров в нижнюю полую вену может рассматриваться у больных с отрой ТЭЛА и абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Установка фильтров в нижнюю полую вену может рассматриваться у больных с рецидивом ТЭЛА, несмотря на терапевтическую антикоагуляцию.	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Не рекомендуется рутинная установка фильтров в нижнюю полую вену [302-304]	<b>III</b>	<b>A</b>

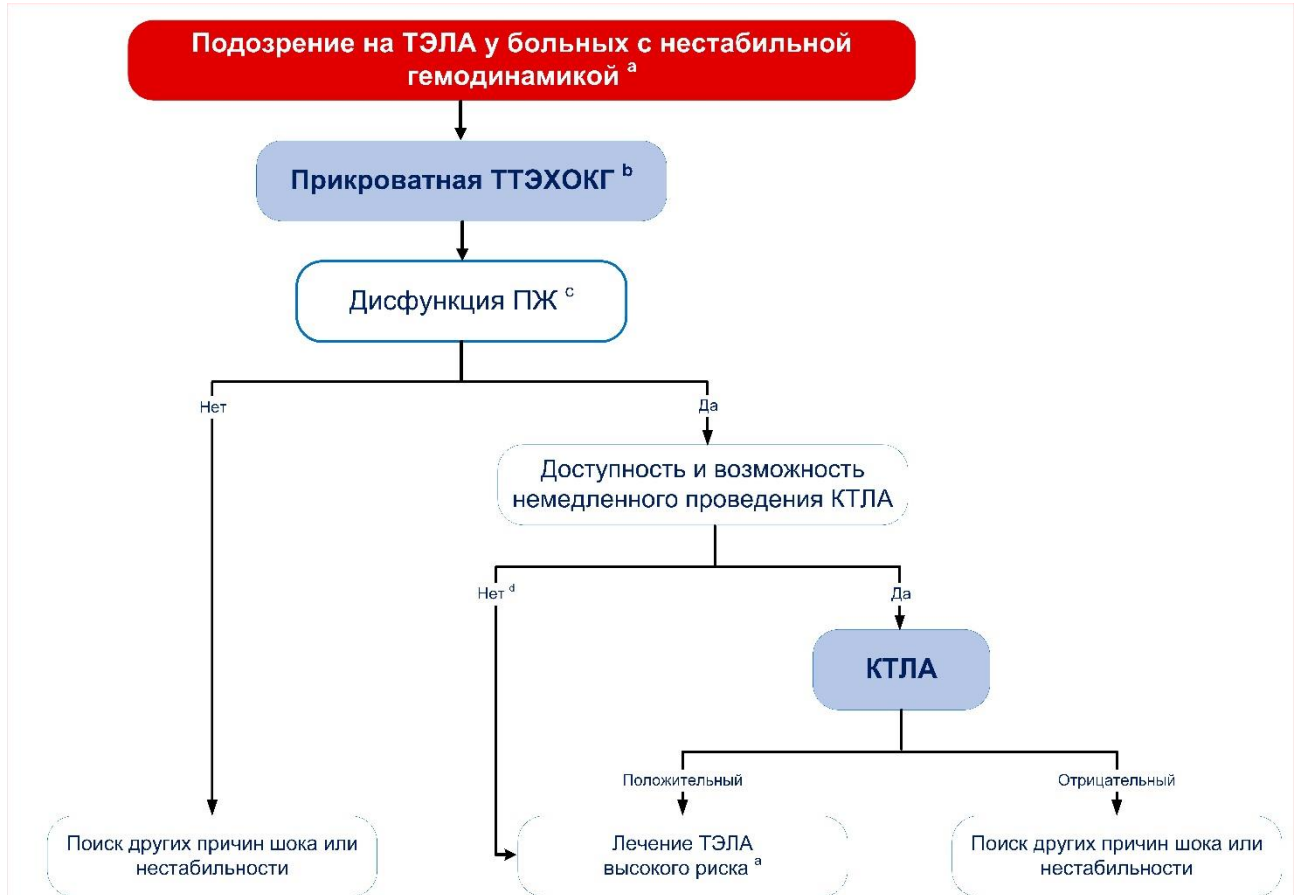
### 6.10. Рекомендации по ранней выписке и лечении в домашних условиях

Рекомендации	Класс	Уровень
Тщательно отобранные пациенты с ТЭЛА низкого риска могут быть рассмотрены для ранней выписки и продолжения лечения в домашних условиях, при условии, что им может быть предоставлено надлежащее амбулаторное наблюдение и лечение антикоагулянтами <sup>a</sup> [178,206,317-319].	<b>IIa</b>	<b>C</b>

<sup>a</sup> В разделе 7 и на рис. 6 приведены дальнейшие рекомендации по определению ТЭЛА с низким риском и принятию решений.



## 7. Интеграция диагностики и лечения в зависимости от риска.



**Рисунок 4** Алгоритм диагностики для пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска с нестабильной гемодинамикой.

<sup>а</sup>См. Таблицу 4 для определения гемодинамической нестабильности и ПЭ высокого риска.

<sup>б</sup>Вспомогательные тесты визуализации у постели больного могут включать ТПЭХОКГ, который может обнаружить эмболию в легочной артерии и ее основных ветвях; и двустороннюю венозную КУС, которая может подтвердить ТГВ и, следовательно, ВТЭ.

<sup>в</sup>В экстренной ситуации с подозрением на ТЭЛА высокого риска это относится главным образом к соотношению диаметров ПЖ/ЛЖ > 1,0; эхокардиографические данные о дисфункции ПЖ и соответствующие уровни отсечения графически представлены на рисунке 3, а их прогностическая ценность обобщена в таблице 3 дополнительных данных.

<sup>д</sup>Включает случаи, когда состояние пациента является настолько критическим, что допускаются только прикроватные диагностические тесты. В таких случаях эхокардиографические признаки дисфункции ПЖ подтверждают наличие ПЭ высокого риска и рекомендуется экстренная реперфузионная терапия.

### 7.1 Диагностические стратегии

Для подтверждения ТЭЛА были предложены различные комбинации клинических оценок, измерений D-димера в плазме и методов визуализации. Эти стратегии были опробованы на пациентах с подозрением на ТЭЛА в отделении неотложной помощи или во время пребывания в стационаре [101, 164, 173, 320],



также недавно в первичном звене медицинской помощи [111]. Отказ от антикоагулянтов без соблюдения диагностических стратегий, основанных на фактических данных, было связано с значительным увеличением числа эпизодов ВТЭ и внезапной сердечной смертью в течение трех месяцев наблюдения [12]. Наиболее простые диагностические алгоритмы при подозрении на ТЭЛА как с гемодинамической нестабильностью, так и без нее представлены на рисунках 4 и 5 соответственно. Тем не менее, общепризнанно, что диагностический подход при подозрении на ТЭЛА может варьировать в зависимости от наличия и опыта использования конкретных тестов в различных больницах и клинических условиях.

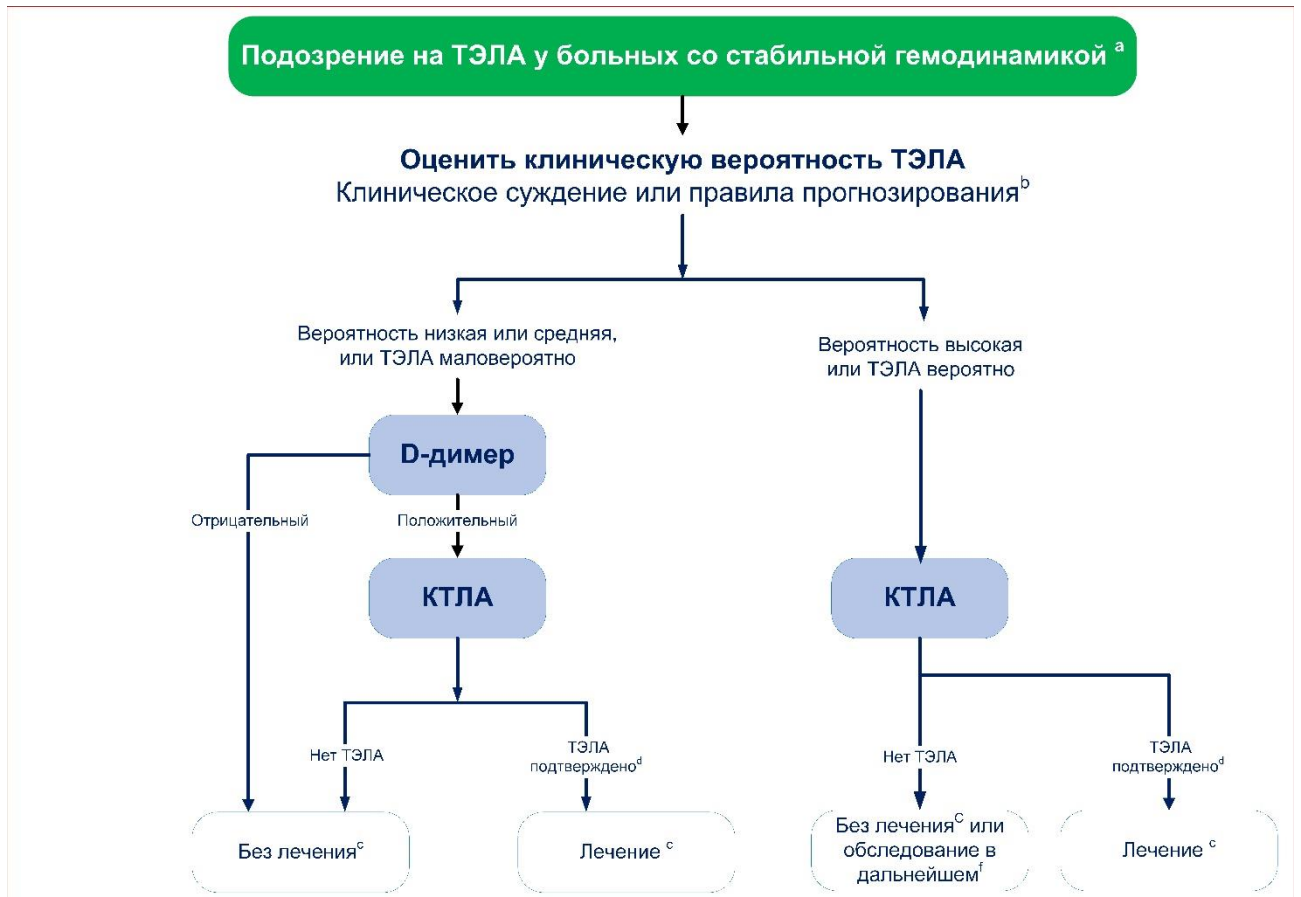
Диагностическая стратегия при подозрении на ТЭЛА во время беременности обсуждается в главе 9.

#### ***7.1.1 Подозрение на ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой.***

Предложенная стратегия показана на рисунке 4. Клиническая вероятность обычно высока, и дифференциальный диагноз включает тампонаду сердца, острый коронарный синдром, расслоение аорты, острую клапанную дисфункцию и гиповолемию. Наиболее полезным стартовым исследованием в этой ситуации является прикроватная трансторакальная ЭХОКГ, которая засвидетельствует острую дисфункцию ПЖ, если острая причиной гемодинамической декомпенсации у пациента будет именно ТЭЛА. У крайне нестабильного пациента эхокардиографическое свидетельство дисфункции ПЖ достаточно, чтобы начать немедленную реперфузию без дальнейшего обследования. Это решение может быть усилено (редко) визуализацией тромбов в правых отделах сердца [155,157,321,322] Вспомогательные прикроватные тесты визуализации включают транспищеводную ЭХОКГ, который может позволить увидеть тромбы в легочной артерии и ее основных ветвях, особенно у пациентов с дисфункцией ПЖ. Но у пациентов с гипоксемией ее следует выполнять осторожно. Кроме того, прикроватная компрессионная ультрасонография сосудов нижних конечностей может обнаружить проксимальный ТГВ. Как только пациент стабилизируется на фоне интенсивной терапии, следует искать окончательное подтверждение диагноза с помощью КТ-ангиографии.



Для нестабильных пациентов, поступающих непосредственно в отделение катеризации с подозрением на острый коронарный синдром, ангиография легких может рассматриваться как диагностическая процедура после исключения острого коронарного синдрома, при условии, что ТЭЛА является вероятной диагностической альтернативой, особенно если вариантом ведения будет являться чрескожное катетер-направленное лечение.



**Рисунок 4** Алгоритм диагностики для больных со стабильной гемодинамикой с подозрением на ТЭЛА

<sup>а</sup>Предлагаемая диагностическая стратегия для беременных женщин с подозрением на острый ПЭ обсуждается в разделе 9.

<sup>б</sup>Для оценки клинической вероятности могут использоваться две альтернативные схемы классификации, то есть трехуровневая схема (клиническая вероятность определяется как низкая, промежуточная или высокая) или двухуровневая схема (маловероятная или вероятная ТЭЛА). При использовании умеренно чувствительного анализа измерение D-димера должно быть ограничено пациентами с низкой клинической вероятностью или классификацией, маловероятной для ТЭЛА, в то время как высокочувствительные анализы могут также использоваться у пациентов с промежуточной клинической вероятностью ТЭЛА из-за более высокой чувствительности и отрицательная прогностическая ценность. Обратите внимание, что измерение D-димера в плазме имеет ограниченное применение при подозрении на ТЭЛА, возникающем у госпитализированных пациентов.

<sup>с</sup>Лечение относится к антикоагулянтному лечению ТЭЛА.

<sup>д</sup>КТЛА считается диагностическим признаком ТЭЛА, если он показывает легочную эмболию на сегментарном или более проксимальном уровне.

<sup>е</sup>В случае отрицательного КТЛА у пациентов с высокой клинической вероятностью, исследование с помощью дальнейших визуализирующих тестов может быть рассмотрено до отказа от ТЭЛА-специфического лечения.



## **7.1.2 Подозрение на легочную эмболию без гемодинамической нестабильности**

### **7.1.2.1 Стратегия, основанная на компьютерной томографической легочной ангиографии**

Предложенная стратегия, основанная на КТЛА, показана на рисунке 5. У пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи, измерение D-димера в плазме является логическим первым шагом после оценки клинической вероятности и позволяет исключить ТЭЛА примерно в 30% амбулаторных больных. D-димер не следует измерять у пациентов с высокой клинической вероятностью развития ТЭЛА из-за его низкой отрицательной прогностической ценности в этой популяции [233]. У госпитализированных больных он также не столь полезен, поскольку требуется большое число наблюдений для определения достоверного значения с высокой негативной прогностической ценностью.

В большинстве центров мультidetекторная КТЛА является методом обследования второй линии у пациентов с повышенным уровнем D-димера и тестом первой линии у пациентов с высокой клинической вероятностью возникновения ТЭЛА. КТАГ считается диагностически достоверной для ТЭЛА, если визуализируется тромб, по крайней мере, на сегментарном уровне легочного артериального дерева. Но и у пациентов с высокой клинической вероятностью развития ТЭЛА регистрировались ложно-отрицательные результаты КТАГ [115], однако такие расхождения встречаются нечасто, и у этих пациентов 3-месячный риск тромбоза был низким [171]. Соответственно, как необходимость проведения дополнительных методов обследования, так и вид этих методов остаются противоречивыми в этих клинических ситуациях.

### **7.1.2.2 Стратегия, основанная на вентилиционной / перфузионной сцинтиграфии**

В больницах, в которых V/Q сцинтиграфия доступна, она является допустимым вариантом для пациентов с повышенным D-димером и противопоказанием к КТАГ. Кроме того, V / Q сцинтиграфия может быть предпочтительнее КТЛА, когда нужно избежать ненужного облучения, особенно у более молодых пациентов и у женщин, у которых томография может повысить риск развития рака мо-



лочной железы в течение жизни [324]. V/Q легочная сцинтиграфия является диагностически достоверной примерно у 30-50% пациентов отделений неотложной помощи с подозрением на ТЭЛА [75,122,134,325]. Доля диагностических V/Q сканирований выше у пациентов с нормальной рентгенографией грудной клетки, и это может поддерживать использование V/Q сканирование в качестве метода визуализации первой линии для диагностики ТЭЛА у более молодых пациентов, в зависимости от локальной доступности [326]. Число пациентов с неубедительными результатами может быть дополнительно уменьшено с учетом клинической вероятности. Таким образом, у пациентов с «недиагностическим» сканированием легких и низкой клинической вероятностью развития ТЭЛА имеется низкая распространенность подтвержденного легочной эмболии [124,325], и отрицательная прогностическая ценность этой комбинации еще больше возрастает при отсутствии данных за ТГВ при компрессионной ультрасонографии нижних конечностей. Но если у пациента с низкой клинической вероятностью ТЭЛА результаты сканирования легких говорят о высокой вероятностью легочной эмболии, следует рассмотреть возможность подтверждения этого другими тестами.

## 7.2 Стратегии лечения

### 7.2.1 Экстренное лечение легочной эмболии высокого риска.

Алгоритм терапевтического подхода к острой ТЭЛА с поправкой на риск показан на рисунке 6; алгоритм экстренного лечения, специально разработанный для пациентов с подозрением на острую ТЭЛА высокого риска, предложен в дополнительных данных. Рисунок 1. Первичная реперфузия, в большинстве случаев системный тромболизис, является методом выбора для пациентов с ТЭЛА высокого риска.

Хирургическая эмболэктомия из легочной артерии или чрескожное катетер-направленное лечение являются альтернативными вариантами реперфузии у пациентов с противопоказаниями к тромболизису, если в учреждении имеется опыт использования любого из этих методов и соответствующих ресурсов.

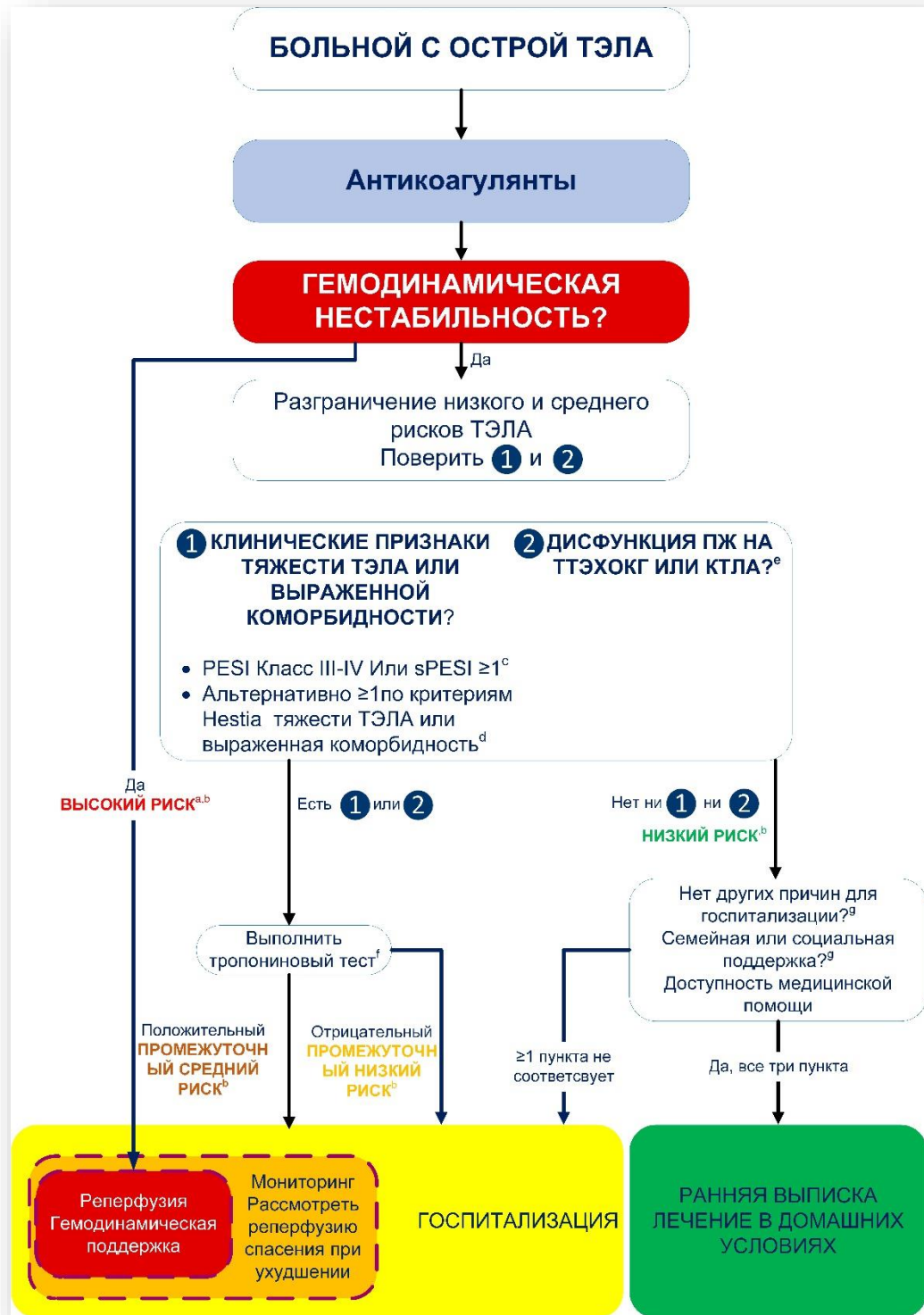
После реперфузии и стабилизации гемодинамики больные переводятся на парентеральные или пероральные антикоагулянты. Поскольку пациенты, относящиеся к этой категории риска, были исключены из III испытаний НОАК, оптимальный



момент времени для этого перехода не был определен существующими доказательствами, и должен основываться на клинических суждениях. Необходимо соблюдать спецификации относительно более высокой начальной дозы апиксабана или ривароксабана (в течение 1 и 3 недель после постановки диагноза ТЭЛА, соответственно) или минимального общего периода (5 дней) антикоагуляции гепарина до перехода на дабигатран или эдоксабан (см. Таблица 8 Дополнительных данных для апробированных и утвержденных схем).

### ***7.2.2 Лечение ТЭЛА промежуточного риска***

Для большинства случаев острой ТЭЛА без гемодинамических нарушений адекватным лечением является парентеральная или пероральная антикоагуляция (без реперфузии). Как показано на рисунке 6, пациенты с нормотензией, имеющие по крайней мере один показатель повышенного риска, связанного с ТЭЛА, или с обострением или сопутствующей патологией, должны быть госпитализированы. В этой группе больные с признаками дисфункции ПЖ на эхокардиографии или КТАГ (графически представлены на рисунке 3), в сочетании с положительным тестом на тропонин, должны подвергаться мониторингу в течение первых часов или дней из-за риска ранней гемодинамической декомпенсации и коллапса кровообращения [179]. Рутинное первичное реперфузионное лечение, особенно системный тромболизис с полной дозой, не рекомендуется, так как риск потенциально опасных для жизни геморрагических осложнений представляется слишком высоким против ожидаемой пользы от этого лечения [179]. Тромболитическая терапия спасения или, альтернативно, хирургическая эмболэктомия или чрескожное катетер-ориентированное лечение должно быть зарезервировано для пациентов, у которых появляются признаки гемодинамической нестабильности. В исследовании PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis – Тромболизис при легочной эмболии) среднее время между рандомизацией и смертью или гемодинамической декомпенсацией составляло  $1,79 \pm 1,60$  дней в группе плацебо (только гепарин) [179]. Таким образом, представляется разумным оставить пациентов с ТЭЛА промежуточного и высокого риска на антикоагуляции низкомолекулярными гепаринами в течение первых 2–3 дней и убедиться в их стабильности, прежде чем переходить на пероральную антикоагуляцию. Как упомянуто в



**Рисунок 6** Центральная иллюстрация. Скорректированная на риск стратегия лечения острой ТЭЛА.

<sup>a</sup>См. Также алгоритм управления действиями в неотложных ситуациях, приведенный в дополнительных данных

<sup>b</sup>См. Таблицу 8 для определения ТЭЛА высокого, среднего-высокого-высокого, среднего-низкого и низкого риска.

<sup>c</sup>Рак, сердечная недостаточность и хроническая болезнь легких включены в PESI и sPESI (Таблица 7).

<sup>d</sup>См. Таблицу 12 дополнительных данных (критерии Hestia).

<sup>e</sup>Прогностически значимые данные визуализации (ТТЭХОКГ или КТЛА) у пациентов с острой ТЭЛА, графически представлены на рисунке 3.

<sup>f</sup>Тест на сердечный тропонин, возможно, уже был выполнен во время начальной диагностики

<sup>g</sup>Включено в критерии Hestia.





предыдущем разделе, должны соблюдаться требования, касающиеся увеличенной начальной дозы апиксабана или ривароксабана или минимального общего периода антикоагуляции гепарином до перехода на дабигатран или эдоксабан. Предложения по антикоагуляции и общему лечению острого ТЭЛА в конкретных клинических ситуациях, для которых отсутствуют убедительные доказательства, представлены в Таблице 9 дополнительных данных.

### ***7.2.3 Лечение легочной эмболии низкого риска: сортировка для ранней выписки и лечения на дому***

Как правило, ранняя выписка больного с острой ТЭЛА и продолжение антикоагулянтной терапии на дому следует рассматривать, если выполняются три условия: (i) низкий риск ранней смерти или серьезных осложнений, связанных с ТЭЛА ( раздел 5); (ii) нет серьезных сопутствующих или усугубляющих состояний (состояний) (см. раздел 5), которые потребовали бы госпитализации; и (iii) может быть обеспечено надлежащее амбулаторное лечение и лечение антикоагулянтами, учитывая соблюдение пациентом (предполагаемое) и возможности, предоставляемые системой здравоохранения и социальной инфраструктурой.

Рандомизированные испытания и проспективные когортные исследования, в которых изучалась выполнимость и безопасность ранней выписки и лечения на дому при ТЭЛА соответствовали этим принципам, хотя для обеспечения трех указанных выше требований использовались несколько другие критерии или их комбинации.

Критерии исключения Nestia (таблица дополнительных данных 12) представляют собой чек-лист клинических параметров или вопросов, который заполняется у постели больного. Они объединяют аспекты тяжести ТЭЛА, сопутствующей патологии и возможности лечения на дому. Если ответ на один или несколько вопросов «да», пациент не подлежит ранней выписке. В одноименном испытании, в котором использовались эти критерии для отбора кандидатов для лечения на дому, 3-месячная частота рецидивирующего ВТЭ составила 2,0% (0,8 - 4,3%) у пациентов с острой ТЭЛА, которые были выписаны в течение 24 ч. Последующее исследование о направленное на доказательстве не меньшей эф-



фективности, которое рандомизировало 550 пациентов для выписки на основании только критериев Hestia в сравнении с дополнительным тестированием NT-proBNP и выпиской, если уго уровень был менее 500 пг/мл, первичный результат (30-дневная ТЭЛА или смертность, связанная с кровотечением, сердечно-легочная реанимация или поступление в отделение интенсивной терапии) были очень низкими в обеих группах. Результаты свидетельствуют о том, что для больных, которые может проводиться лечение на дому основе только критериев Hestia, нет дополнительной ценности исследования натрийуретического пептида, хотя исследование не смогло и исключить эту возможность [318].

Индекс тяжести ТЭЛА (PESI -Pulmonary Embolism Severity Index) и его упрощенная форма, sPESI (simplified PESI) (таблица 7), также интегрируют клинические параметры тяжести и сопутствующей патологии ТЭЛА, что позволяет оценить общую 30-дневную смертность. По сравнению с критериями Hestia, Индекс тяжести ТЭЛА более стандартизирован, но содержит менее полный список усугубляющих состояний; кроме того, sPESI исключает всех пациентов с раком из категории низкого риска (сравните таблицу 7 с таблицей дополнительных данных 12). Индекс тяжести ТЭЛА изначально не разрабатывался как инструмент для отбора кандидатов на лечение в домашних условиях, но он использовался в сочетании с дополнительными критериями в исследовании 344 пациентов, рандомизированных для стационарного и амбулаторного лечения ТЭЛА [178]. В каждой этих групп умерло по одному больному (0,6%) в течение 90 дней [178]. У пациентов, которые были включены в проспективные когортные исследования и лечились дома, с коротким периодом госпитализации или без него, 3-месячная частота рецидивов тромбоэмболии, сильного кровотечения и смерти составила 1,75%, 1,43% и 2,83%, соответственно [327]. В итоге, имеющиеся в настоящее время доказательства указывают на то, что как критерии Hestia, так и PESI или sPESI способны надежно идентифицировать пациентов, которые (i) имеют низкий риск, связанный с ТЭЛА, и (ii) не имеют серьезных сопутствующих заболеваний. Следовательно, любой из них может быть использован для клинической сортировки в соответствии с локальным опытом и предпочтениями. Если выбран подход, основанный на PESI или sPESI, он должен сочетаться с оценкой возможности ранней выписки и домашнего лечения; эта оценка уже включена в критерии Hestia.



Более сложное решение, связанное с немедленной или ранней выпиской, заключается в том, что является ли адекватным исключение ТЭЛА со средним риском только по клиническим признакам, или же для обеспечения максимальной безопасности пациента в этот «уязвимый» ранний период оценка требуется оценка дисфункции ПЖ или повреждения миокарда (см. Раздел 5) с помощью методов визуализации или биохимических маркеров. Систематический обзор и метаанализ когортных исследований позволил предположить, что прогностическая чувствительность еще больше возрастает, когда клинические критерии (например, PESI или sPESI) сочетаются с результатами визуализации или лабораторными уровнями биомаркеров [233]. Многоцентровое проспективное клиническое исследование проверило эту гипотезу, изучение эффективности и безопасности ранней выписки и амбулаторного лечения ривароксабаном у больных, отобранных по клиническим критериям и не имеющих дисфункции ПЖ.

В целом были включены около 20% больных с ТЭЛА. При предварительно определенном промежуточном анализе 525 пациентов (50% от запланированной популяции) частота 3-месячного симптоматического или фатального рецидивирующего ВТЭ составила 0,6% (односторонний доверительный интервал 2,1%), что позволило на ранней стадии отклонить нулевую гипотезу и прекратить судебное разбирательство. Большое кровотечение произошло у шести (1,2%) пациентов. Случаев смерти, связанных с ТЭЛА, не было [319]. Принимая во внимание имеющиеся данные, а также принимая во внимание (i) катастрофический сценарий ранней смерти, если пациент с острой ТЭЛА ошибочно оценивается как имеющий низкий риск только по клиническим признакам и выписывается «слишком рано» (как описано в преждевременно прекращенном исследовании [328]) и (ii) простоту и минимальные дополнительные усилия по оценке размера и функции ПЖ при представлении с помощью эхокардиографии или КТАГ, проведенном для диагностики самого события ТЭЛА [329] (раздел 5), целесообразно исключить дисфункцию ПЖ и тромбы правых отделов, если планируется немедленная или ранняя (в течение первых 24-48 ч) выписка пациента.



## 8. Хроническое лечение и профилактика рецидивов

Целью антикоагуляции после острой ТЭЛА является завершение лечения острого эпизода и предотвращение рецидива ВТЭ в течение длительного времени. В разделе 6 описаны современные препараты и схемы лечения на начальном этапе и в первые месяцы лечения антикоагулянтами.

Большинство рандомизированных исследований, посвященных длительной антикоагуляции при ВТЭ, включали пациентов с ТГВ, с ТЭЛА или без; и только два рандомизированных исследования были специально сфокусированы на пациентах с ТЭЛА [330,331]. Частота рецидивирующего ВТЭ, по-видимому, не зависит от клинического проявления первого события (то есть оно сходно после ТЭЛА и после проксимального ТГВ). Тем не менее, у пациентов, у которых был ТЭЛА, ВТЭ чаще рецидивирует именно как ТЭЛА, в то время как у пациентов, которые имели ТГВ, рецидив чаще происходит в виде ТГВ [331]. Как следствие, коэффициент летальности рецидивирующего ВТЭ у больных, перенесших ТЭЛА был вдвое выше, чем при рецидивах ВТЭ, у больных, перенесших тромбоз глубоких вен [333,334].

В ходе клинических испытаний, проведенных в рамках данной методики, были оценены различные периоды антикоагулянтной терапии с помощью антагонистов витамина К для ВТЭ [330,331,333,335-337]. Результаты этих исследований позволяют сделать следующие выводы. Во-первых, все пациенты с ТЭЛА должны получать антикоагулянтную терапию более 3 месяцев. Во-вторых, после отмены антикоагулянтного лечения ожидается, что риск рецидива будет аналогичным, если антикоагулянты прекратят через 3-6 месяцев по сравнению с более длительными периодами лечения (например, 12-24 месяца). В-третьих, расширенное пероральное лечение антикоагулянтами снижает риск рецидивирующего ВТЭ примерно на 90%, но это преимущество частично омрачается риском кровотечения.

Оральные антикоагулянты очень эффективны в предотвращении рецидивирующего ВТЭ во время лечения, но они не устраняют риск последующего рецидива после прекращения лечения. [330,331]. На основании этого факта, с одной стороны, и с учетом риска кровотечений при терапии антикоагулянтами с другой, клинически важный вопрос заключается в том, как наилучшим образом выбрать



кандидатов для длительной или неопределенной антикоагуляции. При этом участие пациента в процессе принятия решений имеет огромное значение для оптимизации и поддержания приверженности к лечению.

**Таблица 11. Категоризация факторов риска венозной тромбоемболии на основе риска рецидива в течение длительного времени**

Расчетный риск долгосрочных рецидивов	Категория фактора риска для индекса	Примеры
Низкий (< 3% в год)	Большие транзиторные или обратимые факторы, связанные с более чем 10-кратным повышением риска события индекса ВТЭ (по сравнению с пациентами без фактора риска)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Операция в условиях общей анестезией в течение &gt; 30 минут,</li> <li>• Полный постельный режим (только «гигиенические привилегии») в течение ≥3 дней из-за острого заболевания или обострения хронического заболевания.</li> <li>• Травма с переломами.</li> </ul>
Средний (3-8% в год)	Транзиторные или обратимые факторы, связанные с менее чем 10-кратным повышением риска события индекса ВТЭ (по сравнению с пациентами без фактора риска)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Незначительные операции (общая анестезия в течение &lt;30 минут)</li> <li>• Поступление в больницу в течение &lt;3 дней с острым заболеванием</li> <li>• Эстрогеновая терапия / контрацепция</li> <li>• Беременность или послеродовой период</li> <li>• Постельный режим вне больницы в течение ≥3 дней с острым заболеванием</li> <li>• Травма ноги (без перелома) связанная со снижением подвижности в течение ≥3 дней</li> <li>• Перелет на дальние расстояния</li> </ul>
	Не онкологические персистирующие факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Воспалительные заболевания кишечника</li> <li>• Острые аутоиммунные заболевания</li> </ul>
	Не идентифицируемые факторы риска	<ul style="list-style-type: none"> <li>•</li> </ul>
Высокий (> 8% в год)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рак</li> <li>• Один и более эпизод ВТЭ при отсутствии больших транзиторных или обратимых факторов</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> </ul>

<sup>a</sup>Если антикоагуляция прекращается через первые 3 месяца (на основании данных Baglin и соавторов [340] и Iorio и соавторов [341]).

<sup>b</sup>Классификация факторов риска для события индекса ВТЭ соответствует предложенной Международным обществом по тромбозу и гемостазу [338]. В настоящих Руководстве не используются такие термины, как «спровоцированный», «неспровоцированный» или «идиопатический» ВТЭ.



### 8.1 Оценка риска рецидива венозной тромбоземболии.

Риск рецидивирующего ВТЭ после прекращения лечения связан с особенностями индекса ТЭЛА (или, в более широком смысле, ВТЭ). Исследование, в котором участвовали пациенты после первого эпизода острого ТЭЛА, показало, что частота рецидивов после прекращения лечения составила 2,5% в год после ТЭЛА, связанного с транзиторными факторами риска, по сравнению с 4,5% в год после ТЭЛА, возникающей при отсутствии доказанного онкологического процесса, доказанной тромбофилии или любого транзиторного фактора риска [331]. Подобные наблюдения были сделаны в других проспективных исследованиях у пациентов с ТГВ [337]. В течение последних 15 лет рандомизированные исследования антикоагуляции, которые были сосредоточены на вторичной профилактике ВТЭ, классифицировали пациентов на отдельные группы в зависимости от риска рецидива ВТЭ после прекращения лечения антикоагулянтами. В целом, этими группами являются: (i) пациенты, у которых сильный (большой) транзиторный или обратимый фактор риска, чаще всего операция или травма, может быть определен как фактор вызвавший острый (индексный) эпизод; (ii) пациенты, у которых индексный эпизод может быть частично объяснен наличием слабого (малого) транзиторного или обратимого фактора риска или если сохраняется фактор риска (кроме злокачественного процесса) для персистенции тромбоза; (iii) пациенты, у которых эпизод произошел при отсутствии какого-либо идентифицируемого фактора риска (в настоящих Руководящих принципах не используются такие термины, как «неспровоцированный» или «идиопатический» ВТЭ); (iv) пациенты с одним или несколькими предыдущими эпизодами ВТЭ и пациенты с серьезным постоянным протромботическим состоянием, таким как антифосфолипидный синдром; и (v) пациенты с активным раком [338]. В таблице 11 приведены примеры переходных / обратимых и постоянных факторов риска для ВТЭ, классифицированных по риску долгосрочного рецидива. Поскольку активный рак является основным фактором риска рецидива ВТЭ, а также кровотечений при лечении антикоагулянтами [339], раздел 8.4 специально посвящен лечению ПЭ у больных раком.

В целом оценка риска рецидива ВТЭ после острой ТЭЛА, при отсутствии явного транзиторного или обратимого фактора риска, является сложной проблемой. По-



мимо примеров, перечисленных в Таблице 11, пациенты, являющиеся носителями некоторых форм наследственной тромбофилии, особенно те, у которых подтвержденный дефицит антитромбина, протеина С или протеина S, и пациенты с гомозиготным типом мутации V фактора Лейден или гомозиготным вариантом мутации протромбина G20210A, часто являются кандидатами на неопределенно долгое лечение антикоагулянтами после первого эпизода ТЭЛА, возникающего при отсутствии основного обратимого фактора риска. Ввиду этих возможных последствий, тестирование на тромбофилию (включая антифосфолипидные антитела и волчаночный антикоагулянт) [342] может быть рассмотрено у пациентов, у которых ВТЭ встречается в молодом возрасте (например, в возрасте <50 лет) и в отсутствие идентифицируемого в противном случае фактора риска, особенно когда это происходит на фоне сильной семейной истории ВТЭ. В таких случаях тестирование может помочь скорректировать режим и дозу антикоагулянта в течение длительного времени. С другой стороны, в настоящее время нет доказательств клинической пользы расширенного лечения антикоагулянтами для носителей гетерозиготных типов мутации V фактора Лейден или мутации протромбина 20210A.

Для оценки риска рецидива у отдельного пациента был разработан ряд моделей прогнозирования риска. (Таблица 13 дополнительных данных) [343,344]. Клиническое значение и, в частности, возможные терапевтические последствия этих моделей в эпоху НОАК не ясны.

## **8.2 Риск кровотечений, связанный с антикоагулянтами.**

Оценки частоты инцидентов из когортных исследований, проведенных более 15 лет назад, показали, что ежегодная частота серьезных кровотечений у пациентов, получавших АВК, составляла примерно 3 % [345]. Мета-анализы III фазы исследований с акцентом на первые 3–12 месяцев лечения антикоагулянтами показали почти 40 % снижение риска больших геморрагических осложнений при использовании НОАК в сравнении с АВК [346]. Риск тяжелого кровотечения выше в первый месяц лечения антикоагулянтами, а затем снижается и остается стабильным с течением времени. Основываясь на имеющихся в настоящее время фактических данных, факторы риска включают: (i) пожилой возраст (особенно > 75 лет); (ii) предшествующее кровотечение (если оно не связано с обратимой или



излечимой причиной) или анемия; (iii) активный рак; (iv) предыдущий инсульт, геморрагический или ишемический; (v) хроническое заболевание почек или печени; (vi) сопутствующая антитромбоцитарная терапия или нестероидные противовоспалительные препараты (по возможности следует избегать); (vii) другие серьезные острые или хронические заболевания; и (viii) плохой контроль терапии антикоагулянтами.

Существующие оценки риска кровотечения и их текущий статус их валидации рассматриваются в таблице 14 **Дополнительных данных**. Риск кровотечения у пациента должен оцениваться либо путем умозаключения после оценки отдельных факторов риска, либо с использованием шкал геморрагического риска во время начала лечения антикоагулянтами. При этом требуется периодическая переоценка (например, один раз в год у пациентов с низким риском и каждые 3 или 6 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечения). Оценка риска кровотечений должна использоваться для выявления и лечения модифицируемых факторов риска кровотечений, и она может влиять на принятие решения о продолжительности и режиме/дозе приема антикоагулянтов после острой ТЭЛА.

### **8.3 Режимы и продолжительность лечения пероральными антикоагулянтами, не являющимися антагонистами витамина К, и другими антитромботическими препаратами, не являющимися антагонистами К.**

Все пациенты с перенесенной ТЭЛА должны лечиться антикоагулянтами в течение более трех месяцев [347]. По истечении этого периода баланс между риском рецидива ВТЭ и кровотечением, который использовался для выбора кандидатов на расширенную антикоагуляцию после первого события ВТЭ в эпоху антагонистов витамина К, в настоящее время пересматривается на основе более низких показателей частоты кровотечений у больных, получающих НОАК. Однако, несмотря на повышение безопасности этих препаратов по сравнению с АВК, лечение НОАК не лишено риска. Фаза III клинических испытаний расширенного лечения ВТЭ показала, что частота больших геморрагических осложнений может составлять примерно 1%, а частота клинически значимых малых геморрагий достигает 6%. В повседневной клинической практике частота кровотечений может быть еще выше [348,349]. Исследования, которые были сосредоточены на рас-





ширенном лечении ВТЭ пероральными антикоагулянтами, не являющимися антагонистами витамина К, суммированы в таблице 15 Дополнительных данных. Во всех исследованиях пациенты с ТЭЛА составляли примерно одну треть всей популяции, в то время как оставшиеся две трети были пациентами с проксимальным ТГВ, но без клинически выраженной ТЭЛА. Для включения в расширенные исследования пациенты должны были завершить начальную и долгосрочную антикоагулянтные фазы

В двух разных исследованиях (таблица 15 Дополнительных данных) дабигатран сравнивали с варфарином или плацебо [350]. И дабигатран в этих исследованиях не уступал варфарину в предотвращении подтвержденных случаев рецидивирующего ВТЭ или смерти от ВТЭ и был более эффективнее, чем плацебо, для профилактики симптоматического рецидивирующего ВТЭ или необъяснимой смерти [350]. Частота значительных кровотечений при дабигатране составила 0,9% по сравнению с 1,8% при варфарине (отношение рисков 0,52, 95% ДИ 0,27 - 1,02)[350].

Также в двух разных исследованиях сравнивали ривароксабан с плацебо или аспирином у пациентов, которые завершили 6-12 месячный курс лечения антикоагулянтами (Таблица 15 Дополнительных данных). Лечение ривароксабаном [20 мг один раз в день] уменьшало рецидив ВТЭ примерно на 80%, с частотой серьезных геморрагий или клинически значимых малых геморрагий на 6,0% по сравнению с 1,2% с плацебо [351]. У 3365 пациентов ривароксабан в дозе 20 или 10 мг однократно в день сравнивали с аспирином (100 мг перорально) [352]. Обе дозы ривароксабана снижали частоту симптоматического рецидивирующего фатального и нефатального ВТЭ примерно на 70% по сравнению с аспирином. Не было выявлено существенных различий в частоте больших или клинически значимых малых геморрагий между ривароксабаном и аспирином.

Больные с ВТЭ были рандомизированы в зависимости от двух разных доз апиксабана [2,5 или 5 мг два раза в день] или плацебо после 6 - 12 месяцев начальной терапии антикоагулянтами (Таблица 15 Дополнительных данных) [353]. Обе дозы апиксабана приводили к снижению частоты симптоматического рецидивирующего ВТЭ или смерти от любой причины по сравнению с плацебо, при этом проблем с безопасностью не было.



Пациенты с высоким риском кровотечения на основании суждения исследователя, анамнеза заболевания и результатов лабораторных исследований были исключены из упомянутых выше расширенных исследований; это также имело место при исследованиях расширенной антикоагуляции с использованием АВК [330,331]. Поэтому при сортировке пациента для с помощью одной из вышеуказанных схем этот факт следует принимать во внимание.

В рандомизированном открытом исследовании пациентов высокого риска с антифосфолипидным синдромом (тройной положительный результат на волчаночный антикоагулянт, антикардиолипидные антитела и анти- $\beta_2$ -гликопротеин I) ривароксабан ассоциировался с повышенной частотой как тромбоемболических осложнений так и кровотечений по сравнению с варфарином (отношение рисков для первичного исхода 6,7; 95% ДИ 1,5 - 30,5) [354]. И в настоящее время НОАК не являются альтернативой АВК у больных с антифосфолипидным синдромом.

В двух исследованиях, в которые вошли 1224 больных, расширенная терапия аспирином (после прекращения стандартной пероральной антикоагуляции) была связана с уменьшением риска рецидива на 30 - 35% по сравнению с плацебо (таблица 15 Дополнительные данные) [355,356]. Однако, совсем недавно, другое исследование продемонстрировало превосходство антикоагуляции с ривароксабаном в дозе 20 или 10 мг над аспирином для вторичной профилактики рецидивов ВТЭ [352]. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании оценивали сулодексид (2 капсулы по 250 липопротеинлипазных единиц дважды в день) для профилактики рецидивов у 615 пациентов с первым событием ВТЭ без идентифицируемого фактора риска, которые завершили 3-12 месячный курс лечения пероральными антикоагулянтами (Дополнительные данные, Таблица 15) [357]. Сулодексид снизил риск рецидива примерно на 50% без явного увеличения числа случаев кровотечения.

Тем не менее, только 8% пациентов в этом исследовании имели ТЭЛА [357].

#### **8.4 Рекомендации по режиму и продолжительности антикоагуляции после тромбоемболии легочной артерии у пациентов без рака**

Рекомендации	Класс	Уровень
Для всех больных с ТЭЛА рекомендуется антикоагулянтная терапия в течение $\geq 3$ месяцев [347]	I	A



Пациенты, которым рекомендуется прекращение антикоагулянтной терапии через 3 месяца		
Прекращение терапии оральными антикоагулянтами через 3 рекомендуется у больных с большими временными/обратимыми факторами риска [331,340,341]	<b>I</b>	<b>B</b>
Пациенты, которым рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии после трех месяцев		
Пероральное антикоагулянтное лечение неопределенно долгой продолжительности рекомендуется для пациентов с рецидивирующим ВТЭ (то есть, по крайней мере, с одним предыдущим эпизодом ТЭЛА или ТГВ), не связанным с большим временным или обратимым фактором риска [358].	<b>I</b>	<b>B</b>
Для больных с антифосфолипидным синдромом для лечения неопределенно долгой продолжительности рекомендуется АВК [359].	<b>I</b>	<b>B</b>
Пациенты, у которых может быть рассмотрено продолжение антикоагулянтной терапии после трех месяцев <sup>a,b</sup>		
Расширение антикоагулянтной терапии на неопределенно длительный срок может быть рассмотрено у больных после первого эпизода ТЭЛА при отсутствии идентифицируемых факторов риска [330,331,347,351-353]	<b>IIa</b>	<b>A</b>
Расширение антикоагулянтной терапии на неопределенно длительный срок может быть рассмотрено у больных после первого эпизода ТЭЛА, связанного с персистирующими факторами риска кроме антифосфолипидного синдрома [330,352,353].	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Расширение антикоагулянтной терапии на неопределенно длительный срок может быть рассмотрено у больных после первого эпизода ТЭЛА при наличии малых временных или обратимых факторов риска	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Дозировка НОАК при расширенной антикоагуляции <sup>c</sup>		
Если принято решение о расширении антикоагулянтной терапии, то у не онкологических больных после 6 месяцев терапевтической антикоагуляции может быть рассмотрена редуцированная доза НОАК (2,5 апиксабана два раза в день или 10 мг ривароксабана один раз в день) [352,353]	<b>IIa</b>	<b>A</b>
Расширение терапии альтернативными антитромботическими препаратами		



У больных, которые отказываются принимать или не переносят какие-либо формы оральных антикоагулянтов, для расширенной профилактики ВТЭ могут быть рассмотрены аспирин или сулодексид [355-357]	<b>IIb</b>	<b>B</b>
Наблюдение за пациентом в условиях антикоагуляции		
У пациентов, которые получают расширенную антикоагулянтную терапию, рекомендуется регулярно пересматривать их лекарственную толерантность и приверженность, функцию печени и почек <sup>d</sup> , а также риск кровотечения [259]	<b>I</b>	<b>C</b>

<sup>1</sup> Необходимо определить риск кровотечения у пациента (см. Таблицу 14 Дополнительных данных для моделей прогнозирования), чтобы выявить и лечить модифицируемые факторы риска кровотечения, и это может повлиять на принятие решения о продолжительности и режиме / дозе антикоагулянтного лечения.

<sup>b</sup> Обратитесь к таблице 9 Дополнительных данных для решений по терапии в конкретных клинических ситуациях.

<sup>c</sup> Если для расширенной антикоагуляции после ТЭЛА выбраны дабигатран или эдоксабан, их доза должна оставаться неизменной, так как режимы с уменьшенной дозой не исследовались в специальных расширенных испытаниях [313,350].

<sup>d</sup> Особенно у больных, получающих НОАК

#### 8.4. Ведение ТЭЛА у онкологических больных

Пять РКИ сравнивали терапию НМГ и традиционную терапию (гепарин с переходом на антагонисты витамина К) влечении ВТЭ при тромбозах, ассоциированных с раком [363-364]. В 2003 году были опубликованы данные о значительном снижении рецидивов ВТЭ при лечении НМГ в сравнении с традиционной терапией АВК без увеличения частоты геморрагических осложнений [362]. В более свежем исследовании долговременное назначение тинзапарина не привело к статистически достоверному снижению рецидивов ВТЭ в целом (ОР 0.65, 95% ДИ 0.41 1.03); Однако частота рецидивов ВТЭ в контрольной группе была ниже, чем в предыдущих наблюдениях, возможно в результате того что в исследование вошли больные низким риском тромбозов специфичных для онкологического процесса [360]. В целом было обнаружено, что НМГ снижают риск рецидивов ВТЭ на 40%, при этом риск больших геморрагических осложнений такой же как и при приёме АВК [365]. Соответственно, НМГ стали стандартом лечения. Но тем не менее эти препараты связаны с соответствующей ценой и бременем для больных. К тому же абсолютная частота рецидивов ВТЭ при использовании НМГ остаётся высокой (7,9%) в сравнении с пациентами неонкологического профиля с ВТЭ при традиционной терапии (1,53%) [365].



НОАК могли бы сделать лечение ВТЭ легче и удобнее для пациентов с раком, благодаря пероральному приему в режиме фиксированной дозы и меньшей стоимости по сравнению с НМГ. Нов III фазу исследований по лечению ВТЭ НОАК были включены только 3,9% пациентов с раком [260,261,312,314,351]. Рандомизированное открытое исследование сравнивало эдоксабан и НМГ при вторичной профилактике ВТЭ у 1050 больных с тромбозами, ассоциированными с раком (в большинстве случаев симптомная и бессимптомная ТЭЛА) [366]. Эдоксабан (60 мг однократно в день и у больных с умеренными нарушениями функции почек, низкой массой тела или параллельным приемом сильных ингибиторов гликопротеина Р -30 мг) назначался через пять дней лечения НМГ и приём продолжался более 6 месяцев. Эдоксабан уступал дальтепарину в профилактике рецидивов ВТЭ или частоте больших геморрагических осложнений через 12 месяцев после рандомизации (ОР 0.97, 95% ДИ 0.70 1.36). Частота больших геморрагических осложнений в группе эдоксабана составила 6,9%, а в группе дальтепарина 4,0%. (разница в риске 2,9%, 95% ДИ 0,1 5,6). Возможно, эта разница возникла из высокой частоты кровотечений у больных с онкологическим процессом в ЖКТ в группе эдоксабана [366]. Сходные результаты были получены в рандомизированном опенлейбл пилотном исследовании, сравнивающим ривароксабан и дальтепарин у 406 больных с ВТЭ и раком, где метастазы были в 58% случаев [367]. В группе ривароксабана отмечалось значительное снижение риска ВТЭ (ОР 0.43, 95% ДИ 0.19 0.99). Шестимесячная кумулятивная частота больших геморрагий, преимущественно из ЖКТ составила 6% (95% ДИ 3,11%). Соответствующая величина клинически значимых небольших геморрагий была 13% (95% ДИ 3-11%) и 4% (95% ДИ 2-9%)[367].

Основываясь на доступных современных данных, описанных выше, больные с ВТЭ и раком, особенно должны мотивироваться на продолжение терапии НМГ более 3-6 месяцев. Это также применимо к больным, у которых таблетированная терапия невозможно из за проблем с глотанием и абсорбцией и к больным с тяжелым нарушением функции почек. Во всех других случаях, особенно у больных с низким риском кровотечений, не имеющих онкологического процесса в ЖКТ, выбор между НМГ и эдоксабаном или ривароксабаном остаётся на усмотрение врача и в зависимости от предпочтений больного. Ввиду высокого риска рецидивов, онкологические больные должны получать длительную антикоагуляцию



после первого эпизода ВТЭ. Хотя существующие данные носят ограниченный характер, подразумевается, что если рак вылечен, то риск рецидива снижается и антикоагулянтов может быть прекращена. Но четкого понятия вылеченного рака до сих пор нет. У 543 онкологических больных был оценен риск рецидива ТЭЛА в когортном исследовании с последующей валидацией в независимых условиях у 819 больных [368]. Предложенная шкала прогнозирования риска рецидива включает рак груди (минус 1б), метастазы в лимфоузлы I или II стадии (минус 1 б), женский пол, рак лёгких, предыдущий эпизод ТЭЛА дают по 1 баллу каждый. Больные с количеством баллов менее 0 находятся в зоне низкого риска рецидива ВТЭ в течение 6 месяцев (менее 4,5%), больные с количеством баллов более 1 находятся в зоне высокого (>19%) риска [368].

После 3-6 месяцев продолженная антикоагуляция может заключаться в продолжении НМГ или в переходе на оральные антикоагулянты. Безопасность продлённого лечения НМГ (до 12 месяцев) изучалась в двух когортных исследованиях [369,370]. Частота геморрагических осложнений в обоих исследованиях была выше в первые месяцы, затем достигала плато и оставалась неизменной после 6 месяцев. При отсутствии неопровержимых доказательств решение о продолжении терапии НМГ или о переходе на антагонисты витамина К или новые оральные антикоагулянты должно приниматься в индивидуальном порядке, принимаясь внимание эффективность противоопухолевой терапии, риск рецидива ВТЭ, риск кровотечений и предпочтения больного. Необходимо периодически пересматривать соотношение риск/польза продлений антикоагулянтной терапии.

Как уже обсуждалось в разделе 5, установка венозных фильтров принципиально показано, когда проведение антикоагулянтной терапии невозможно из-за продолжающегося кровотечения или высокого риска его развития. Но так как риск рецидива ВТЭ при отсутствии антикоагулянтной терапии у онкологических больных особенно высок, установка Кава-фильтра не должна вести к отсрочке назначения антикоагулянтов, как только это станет безопасным. Доказательства в пользу применения Кава фильтра как адьюванта к антикоагулянтной терапии в онкологии отсутствуют.

Ряд исследований сообщает о определённой пропорции больных с ТЭЛА при отсутствии идентифицируемых факторов риска, у которых в течение года после



этого обнаруживали рак [371]. В последствии была исследована оптимальная стратегия диагностики этих скрытых форм новообразований. Два больших рандомизированных исследования не смогли показать, что расширенная КТ брюшной полости или позитронно-эмиссионная томография 18 F дезоксифторглюкозой способны обнаружить большее количество опухолей в сравнении с лимитированным скринингом у больных с неспровоцированный ВТЭ [372, 373]. Следовательно, для поиска опухолевого процесса у больных. Таким образом, на основании современных данных, поиск опухоли после эпизода ВТЭ можно ограничить тщательным сбором анамнеза, физикальными данными, базовыми лабораторными тестами и рентгенографией грудной клетки (если во время диагностики ТЭЛА не была выполнена КТАГ лёгочной артерии [372,374,375]. Ведение инцидентальной ТЭЛА у онкологических больных должно проводиться таким же образом, как и при симптомной ТЭЛА с вовлечением сегментарных и более проксимальных ветвей, множественных субсегментарных ветвей в сочетании с обнаруженным тромбозом глубоких вен [377,376].

### **8.6 Рекомендации по режиму и продолжительности антикоагуляции после тромбоза легочной артерии у онкологических больных**

Пациенты, у которых может быть рассмотрено продолжение антикоагулянтной терапии после трех месяцев		
Для пациентов с ТЭЛА и раком, в течение первых 6 месяцев после эпизода следует рассматривать подкожный НМГ с поправкой на вес следует, а не антагонисты витамина К [360-363]	<b>IIa</b>	<b>A</b>
Эдоксабан следует рассматривать в качестве альтернативы подкожному введению НМГ с поправкой на вес у пациентов без рака желудочно-кишечного тракта [366] .	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Ривароксабан следует рассматривать в качестве альтернативы подкожному введению НМГ с поправкой на вес у пациентов без рака желудочно-кишечного тракта [367] .	<b>IIa</b>	<b>B</b>
Для пациентов с ТЭЛА и раком, должна быть рассмотрена расширенная антикоагуляция на неопределенно долгий срок или до излечения ракового процесса	<b>IIa</b>	<b>B</b>
У пациентов с онкологическими заболеваниями следует рассматривать такое же лечение инцидентальной ТЭЛА, как и симптомной ТЭЛА, если она включает сегментарные или более проксимальные ветви, множественные субсегментарные сосуды или один субсегментарный сосуд в сочетании с доказанным ТГВ [37,6,377].	<b>IIa</b>	<b>B</b>

<sup>c</sup>Обратитесь к Таблице 9 Дополнительных данных за дополнительными рекомендациями по терапевтическим решениям после первых 6 месяцев.



## **9. ТЭЛА и беременность.**

### **9.1. Эпидемиология и факторы риска ТЭЛА при беременности.**

Острая ТЭЛА остаётся одной из ведущих причин материнской смерти в странах с высоким уровнем дохода [379, 380]. Так, в Великобритании и Ирландии были самой частой причиной прямой материнской смертности (смерть, скорее связанная с беременностью, чем с исходными условиями) за трехлетний период 2013-2015 года и составила 1,13 случаев на 100000 родов. (<https://www.npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk>). Риск ВТЭ выше у беременных женщин по сравнению с небеременными женщинами аналогичного возраста; он увеличивается во время беременности и достигает пика в послеродовом периоде [381]. Базовый риск, связанный с беременностью, еще больше возрастает при наличии дополнительных факторов риска ВТЭ, включая экстракорпоральное оплодотворение: в перекрестном исследовании, полученном из шведского регистра, отношение рисков для ВТЭ после экстракорпорального оплодотворения был 1,77 (95% ДИ 1,41 - 2,23) в целом и 4,22 (95% ДИ 2,46 - 7,20) в течение первого триместра [382]. Другие важные и распространенные факторы риска включают в себя предшествующее ВТЭ, ожирение, экстрагенитальные сопутствующие заболевания, мертворождение, преэклампсия, послеродовое кровотечение и кесарево сечение; поэтому необходима документированная оценка риска [383]. Рекомендации, представленные в данном Руководстве, соответствуют рекомендациям ESC 2018 года по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности.

### **9.2 Диагностика тромбоза легочной артерии во время беременности**

#### **9.2.1 Принципы клинического прогнозирования и D-димер.**

Диагностика ТЭЛА во время беременности может быть сложной, так как симптомы тромбоза легочной артерии часто совпадают с симптомами, которые возникают при нормальной беременности. Общая распространенность подтвержденного ТЭЛА, среди женщин обследованных на эту патологию является, между 2 и 7% [385-388]. Во время беременности постоянно увеличивается уровень D-димера, [389,390] и почти у четверти беременных женщин в третьем триместре уровень D-димера превышает пороговое значение для исключения ВТЭ [390]. Результаты





многонационального проспективного исследования 441 беременных, поступивших в отделение неотложной терапии с подозрением на ТЭЛА указывают на то, что диагностическая стратегия, основанная на оценке клинической вероятности, измерение D-димера, КУС и КТЛА позволяет безопасно исключить ТЭЛА при беременности [388]. В этом исследовании исключение ТЭЛА на основе отрицательного результата D-димера (без визуализации) было возможно у 11,7% из 392 женщин с оценкой невысокой вероятностью по шкале Женева, которая была оценена до выполнения исследования на D-димер [388]. Дальнейшее проспективное исследование по ведению ТЭЛА при беременности оценило комбинацию адаптированного к беременности алгоритма «YEARS» с определением уровня D-димера у 498 женщин с подозрением на ТЭЛА во время беременности. ТЭЛА была исключена без КТЛА у женщин, которые, имели низкий риск легочной эмболии согласно комбинации алгоритма и результатов D-димера. Через 3 месяца только у одной женщины, у которой ТЭЛА была исключена на основе алгоритма, развился ТГВ на уровне подколенного сегмента подколенной артерии (0,21%, ДИ 95% 0,04 - 1,2), и ни у одной из женщин не развилась ТЭЛА [391].

### **9.2.2 Визуализация**

Предложенный алгоритм для обследования беременных женщин и женщин в течение 6 недель послеродового периода при подозрении на ТЭЛА показан на рисунке 7. При использовании современных методов визуализации лучевая нагрузка низкая как для матери, так и для плода (Таблица 12) [385, 392-398] Для вентиляционно/перфузионного сканирования и для КТЛА, дозы облучения плода значительно ниже порога, связанного с осложнениями для плода (составляет 50- 100 мЗв) [399-400]. В прошлом сообщалось, что КТЛА вызывает выраженное облучение молочной железы [395,401]; однако, технология КТ развивалась, и несколько методов теперь могут уменьшить воздействие излучения без ущерба для качества изображения. Они включают в себя уменьшение анатомического охвата сканирования [393], снижение киловольтжа, использование итеративных методов реконструкции и уменьшение контрастного компонента КТЛА [392,393]. Современные методы визуализации в виде КТЛА могут, следовательно, подвергать материнскую грудь воздействию средних доз вплоть до 3-4 мГр (Таблица 12) [392]. Влияние на риск возникновения рака у матери при ис-



пользовании современных методов КТЛА незначительно (по имеющимся данным, риск рака на протяжении всей жизни увеличивается в 1.0003 - 1.0007 раз); поэтому отказ от этого метода по причине риска развития рака у матери не оправдан [394].

Нормальное перфузионное сканирование и отрицательный результат КТЛА одинаково надежны для исключения ТЭЛА во время беременности, как это показано в сериях ретроспективных исследований [385, 386, 402-404]. Но неубедительные результаты могут быть проблемой (4-33% исследований) [385, 386, 405], особенно в позднем периоде беременности [405]. Недавний опрос, проведенный в 24 местах в Великобритании с выборкой 15,5 миллиона человек, выявили аналогичную частоту неадекватных или неопределенных результатов КТЛА и сцинтиграфии, что позволяет предположить, что первоначальный выбор метода визуализации лучше всего определяется местными специалистами и ресурсами.

Вентиляционно/перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография (V/Q SPECT) связана с низким облучением плода и матери и имеет многообещающие результаты при диагностике ТЭЛА при беременности [407]. Однако необходима дальнейшая оценка этого метода перед его широким включением в диагностические алгоритмы. Что касается магнитно-резонансной томографии, то неизвестны долгосрочные эффекты контраста гадолиния на плод. У небеременных пациенток часто получаются технически неадекватные изображения, и частота неубедительных результатов сканирования высока [140]. Следовательно, использование этого метода для диагностики или исключения ТЭЛА во время беременности не может быть рекомендовано в настоящее время. Обычная ангиография легких предполагает значительно более высокое облучение плода (2,2 - 3,7 мЗв), и ее следует избегать во время беременности [400].

Гипердиагностика ТЭЛА является потенциальной ловушкой, которая может иметь серьезные последствия для беременной женщины на протяжении всей жизни, включая риск кровотечений во время родов, отказ от эстрогеновой контрацепции и необходимость тромбопрофилактики во время будущих беременностей. Следовательно, избегать гипердиагностики ТЭЛА при беременности так же важно, как не пропустить диагноз ТЭЛА.



### 9.3. Лечение ТЭЛА во время беременности.

Методом выбора для лечения ТЭЛА во время беременности являются НМГ [384]. В отличие от АВК и НОАК, НМГ не проникают через плаценту и, следовательно, не создают риска кровотечения или тератогенности у плода. Более того, хотя НФГ также безопасен при беременности, НМГ имеют более предсказуемую фармакокинетику и более благоприятный профиль риска [408-411]. Хотя ни одно РКИ не оценивало оптимальную дозу НМГ для лечения ТЭЛА во время беременности, в настоящее время опубликованные данные подтверждают сходство доз для небеременных пациентов, либо с однократным либо с двукратным приемом в сутки, при этом дозы основываются на весе во время ранней беременности [408-410]. Для большинства пациентов, получающих лечение ТЭЛА во время беременности низкомолекулярными гепаринами [412,413], остается неясным, имеют ли клинические преимущества последовательные измерения анти Ха активности для руководства в выборе дозы препарата. Важно иметь в виду, что: (i) НМГ имеют предсказуемый фармакокинетический профиль, (ii) отсутствуют данные об оптимальных уровнях анти-Ха активности и (iii) сам анализ имеет ограничения [414]. Кроме того, нет достоверных данных о клинической пользе и вреде частых корректировок дозы НМГ, рассчитанной на массу, во время беременности. Таким образом, мониторинг анти-Ха-активности может быть зарезервирован для конкретных факторов высокого риска, таких как рецидивирующий ВТЭ, почечная недостаточность и экстремально низкие значения массы тела.

Использование НФГ связано с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией и потерей костной массы. Остается неясным, увеличивается ли и в какой степени риск потери костной массы при использовании НМГ. В недавнем обсервационном когортном исследовании, в котором минеральная плотность кости измерялась с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии через 4-7 лет после последней родов у 152 женщин (92 из которых получали длительный НМГ во время беременности), минеральная плотность кости поясничного отдела позвоночника была сопоставимой и у женщин, лечившихся НМГ, и у женщин контрольной группы после поправки на потенциальные сопутствующие факторы. Об остеопорозе или остеопорозных переломах не сообщалось.



При наличии аллергии или побочных реакций на НМГ может рассматриваться Фондапаринукс, хотя отсутствуют убедительные данные и был продемонстрирован незначительный транс-плацентарный переход [416]. АВК проникают через плаценту и связаны с четко определенной эмбриопатией в течение первого триместра. Использование АВК в третьем триместре может привести к кровоизлиянию у плода и новорожденного, а также к отслойке плаценты. Варфарин может быть связан с аномалиями центральной нервной системы у плода на протяжении всей беременности. НОАК противопоказаны беременным пациентам.

Особого внимания требует ведение родов. У женщин, получающих лечебную дозу НМГ, следует уделять пристальное внимание планируемым родам в сотрудничестве с междисциплинарной группой, чтобы избежать возникновения родовой деятельности при полной антикоагуляции. Частота возникновения спинальной гематомы после регионарной анестезии у беременных женщин, получающих антикоагулянтное лечение, неизвестна. Если для женщины, получающей терапевтическую дозу НМГ, рассматривается регионарная анестезия, то с момента последней дозы должно пройти 24 и более часов до введения спинномозговой или эпидуральной иглы (предполагая нормальную функцию почек и включая оценку риска при экстремальных значениях массы тела).

В ситуациях высокого риска, например, у пациентов с недавней ТЭЛА, рекомендуется за 36 часов и более перейти с НМГ на НФГ. Инфузию НФГ следует прекратить за 4–6 ч до предполагаемых родов, а активированное частичное тромбопластиновое время должно быть нормальным (т. е. не продленным) до регионарной анестезии [418].

Что касается сроков возобновления терапии НМГ после родов, то данные носят ограниченный характер [419,420]. Сроки будут зависеть от вида родоразрешения и оценки и оценки тромботического и геморрагического риска междисциплинарной группой. НМГ не следует назначать в течение 4 часов после удаления эпидурального катетера; решение о сроках и дозе должно учитывать степень травматичности эпидуральной пункции и катетеризации, и учитывать профиль риска женщины. Например, промежуточная профилактическая доза может рассматриваться после операции (после кесарева сечения), по крайней мере 4 часа спустя после удаления эпидурального катетера и интервал между профилакти-



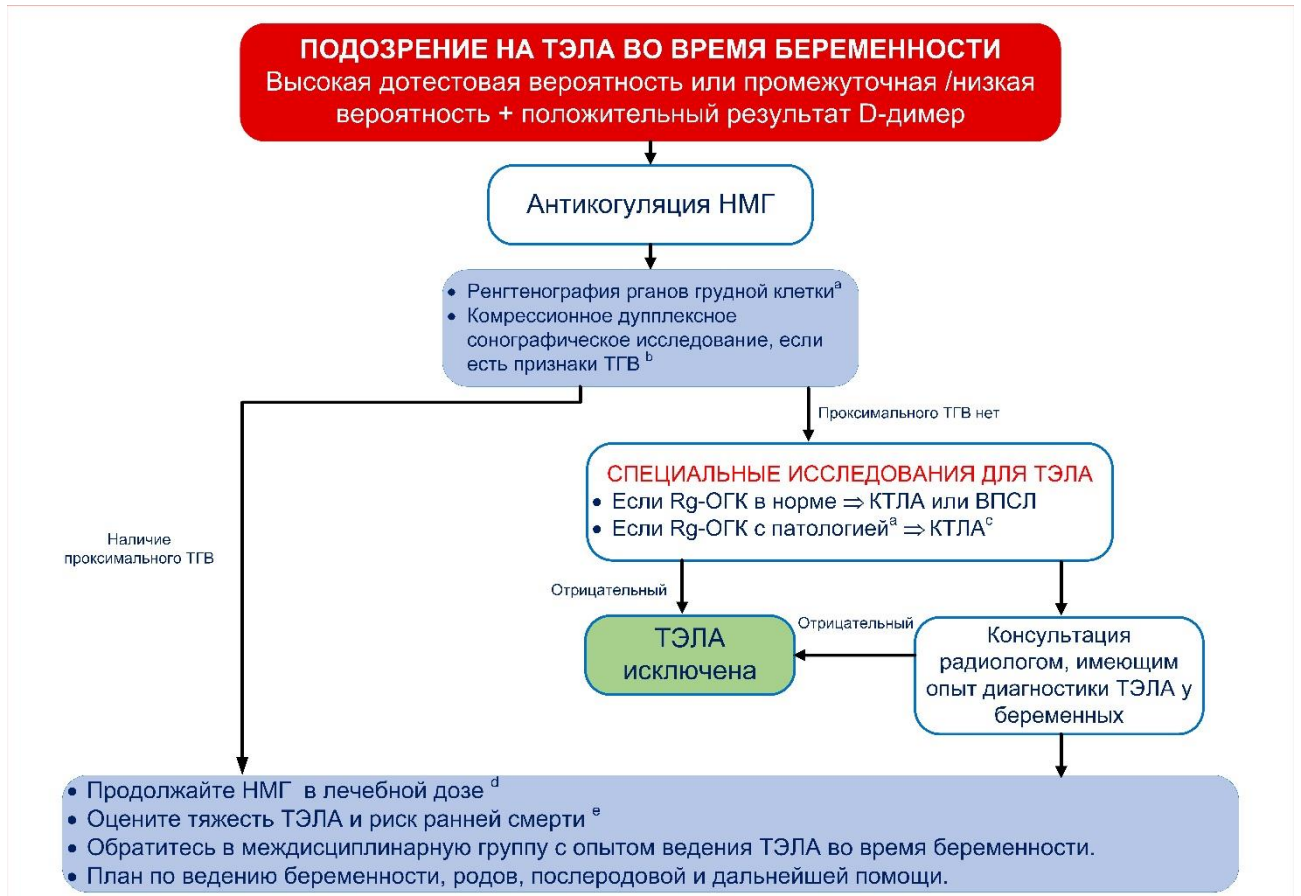
ческой и следующей лечебной дозой должен быть в пределах 8-12 часов. Рекомендуется тесное сотрудничество между акушером, анестезиологом и другими специалистами.

Терапию антикоагулянтами следует назначать в течение 6 недель и более после родов с минимальной общей продолжительностью лечения 3 месяца. И НМГ и варфарин могут назначаться кормящим матерям; использование НОАК не рекомендуется [417].

Жизнеугрожающая ТЭЛА высокого риска во время беременности - редкое, но потенциально катастрофическое событие. Недавний систематический обзор включал 127 случаев тяжелой ТЭЛА во время беременности (и до 6 недель после родов), леченных тромболизисом, тромбоэмболэктомией и / или ЭКМО. 421 Были включены случай ТЭЛА как высокого, так и промежуточного риска, и 23% женщин перенесли сердца. Показатели выживаемости составили 94 и 86% после тромболизиса и хирургической тромбоэмболэктомии, соответственно; однако эти благоприятные показатели могут отражать погрешность данных. Большие геморрагии после тромболизиса возникли в 18 и 58% случаев во время беременности и в послеродовом периоде, соответственно [421]. И в 12 и 20% случаев после тромболизиса и тромбэктомии, соответственно произошла гибель плода [421] Тромболизис не должен использоваться в перипартальном периоде, за исключением случаев, когда возникает опасная для жизни ТЭЛА. Как правило, при остром лечении ТЭЛА высокого риска используется НФГ.

Показания для установки фильтров полых вен аналогичны показаниям для небеременных (обсуждается в разделе 6), опыт их использования во время беременности ограничен, и риск, связанный с процедурой, может быть выше.

Предложения по антикоагулянтному лечению ТЭЛА в конкретных клинических ситуациях, в том числе и связанных с беременностью, для которых отсутствуют убедительные доказательства, представлены в таблице 9 Дополнительных данных.



**Рисунок 7** Диагностическое обследование и лечение подозреваемой легочной эмболии во время беременности и до 6 недель после родов.

<sup>а</sup>Если рентген грудной клетки выявил патологию, рассмотрите также альтернативную причину

<sup>б</sup>ТГВ в тазовых венах не может быть исключено методом КУС. Если вся нога распухла, или есть боль в ягодицах или другие симптомы, наводящие на мысль о тромбозе вен таза, рассмотрите магнитно-резонансную венографию, чтобы исключить ТГВ.

<sup>в</sup>Метод КТЛА должен обеспечивать очень низкое облучение плода (см. Таблицу 12).

<sup>д</sup>Выполните полный анализ крови (для измерения гемоглобина и количества тромбоцитов) и рассчитайте клиренс креатинина перед введением. Оценить риск кровотечения и убедиться в отсутствии противопоказаний.

<sup>е</sup>Смотрите таблицу 8.

### 9.3.1 Роль междисциплинарной группы

Должно быть междисциплинарное сотрудничество коллег по планированию ведения дородового периода, родов и послеродового периода у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ТЭЛА. Как можно больше членов этой команды должны иметь опыт ведения ТЭЛА во время беременности и в послеродовом периоде. Для эффективного сотрудничества должны быть совместно согласованные прописанные алгоритмы (если позволяют сроки) (пример показан на рисунке 7).



#### 9.4. Эмболия околоплодными водами

Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) – редкое состояние, которое возникает во время беременности и в раннем послеродовом периоде. Она остается одной из ведущих причин прямой материнской смерти (смерть скорее от беременности, чем от предшествующих причин) в странах с высоким уровнем дохода [422].

Диагностика ЭОВ является сложной задачей, так она в первую очередь клиническим диагнозом исключения. Осведомленность об ЭОВ, быстрая диагностика и агрессивная поддержка жизни имеют решающее значение. ЭОВ характеризуется необъяснимым внезапным сердечно-сосудистым или респираторным ухудшением, часто сопровождающимся диссеминированным внутрисосудистым свертыванием, [422], происходящим во время беременности или после родов. [423,424] Опубликованная частота патологии составляет приблизительно 2 - 7 на 100 000 и летальность 0,5- 6 смертей на 100 000 родов [422, 425, 426]. Показатели смертности от зарегистрированных случаев варьируются, что отражает трудности в постановке диагноза и редкость ЭОВ. В ретроспективном калифорнийском исследовании, включающем более 3,5 миллионов родов, был зафиксирован уровень смертности на уровне 13%, как и в других исследованиях, проведенных в США и Канаде [425] Аналогичным образом, коэффициент летальности на уровне 19% был зарегистрирован в недавнем проспективном популяционном исследовании в Великобритании на основе подтвержденных критериев случая [422]. В недавней литературе было высказано предположение, что факторы риска для ЭОВ могут включать в себя уже существующие сердечные, цереброваскулярные и почечные расстройства, предлежание плаценты, полигидрамнион, мертворождение, хориоамнионит, гипертонические расстройства, инструментальные роды и кесарево сечение [422,425] Лечение ЭОВ заключается в поддержании жизненно важных функций и направлено на высококачественную неотложную помощь после распознавания и диагностики состояния, с быстрым лечением кровотечений и коагулопатии [423]. Осведомленность об ЭОВ должна быть неотъемлемой частью обучения врачей и алгоритмов неотложной помощи.



## 9.5. Рекомендации по ТЭЛА при беременности

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Диагностика</b>		
Если во время беременности или в послеродовом есть подозрение на ТЭЛА рекомендуется диагностическая оценка с использованием проверенных методов [388,391]	I	B
Измерение D-димера и клиническое прогнозирование следует учитывать для исключения ТЭЛА при беременности и послеродовом периоде [388,391]	Ia	B
У беременных с подозрением на ТЭЛА (особенно при наличии симптомов ТГВ) следует рассмотреть возможность венозной компрессионной дуплексной сонографии чтобы избежать ненужного облучения [388].	Ia	B
Вентиляционно/перфузионная сцинтиграфия или КТЛА (с протоколом низкой дозы облучения) должны рассматриваться как исключающие подозрение на ТЭЛА у беременных женщин; КТЛА следует рассматривать как вариант первой линии, если по данным рентгенография грудной клетки имеется патология [385,386].	Ia	C
<b>Лечение</b>		
Терапевтическая фиксированная доза НМГ, основанная на массе тела на ранних сроках беременности, является рекомендованной терапией для ТЭЛА у большинства беременных женщин без гемодинамической нестабильности [408,410].	I	B
У беременных с высоким риском ТЭЛА следует рассматривать тромболитическую или хирургическую тромбоэмболектомию [421]	Ia	C
Не рекомендовано проведение спинальной или эпидуральной пункции пока с последней дозы гепарина не пройдет не менее 24 часов	III	C
Введение НМГ не рекомендовано в течение 4 часов после удаления эпидурального катетера	III	C
НОАК не рекомендуются во время беременности и лактации	III	C
<b>Эмболия околоплодными водами</b>		
Эмболия околоплодными водами должна рассматриваться у беременной или у женщины в послеродовом периоде с необъяснимыми другими причинами остановкой сердца, постоянной гипотензией или прогрессирующей дыхательной недостаточностью, особенно если эти синдромы сопровождается диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [422 425,426]	Ia	C





**Таблица 12** Расчетное количество радиации, поглощенной в процедурах, используемых для диагностики тромбоза легочной артерии (на основании различных ссылок 385 392–398)

Исследование	Расчетное облучение плода (мГр)	Расчетное облучение матери (молочные железы) (мГр)
Рентген грудной клетки	<0,01	<0,1
Перфузионное сканирование легких с меченым технецием 99m альбумином		
Низкая доза: ~ 40 МБк	0,02-0,20	0,16-0,5
Высокая доза: ~ 200 МБк	0,20-0,60	1,2
Вентиляционное сканирование легких	0,10-0,30	<0,01
КТЛА	0,05-0,5	3-10

## 10. Долгосрочные последствия легочной эмболии

Проходимость лёгочного артериального русла восстанавливается у большинства выживших пациентов с ТЭЛА в течение первых нескольких месяцев после острого эпизода; поэтому у таких пациентов не требуется планового последующего выполнения КТЛА [427]. Однако у других пациентов тромбы становятся стойкими и организованными, что в редких случаях может привести к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЛГ), потенциально опасной для жизни обструктивной васкулопатии. Редкость этого состояния контрастирует с относительно большим количеством пациентов, которые сообщают о сохраняющейся одышке или плохой физической работоспособности в течение нескольких месяцев после острой ТЭЛА. Таким образом, целями эффективной стратегии последующего наблюдения после ТЭЛА должны быть: (i) предоставление надлежащей помощи (реабилитация после физической нагрузки, лечение сопутствующей патологии, поведенческого образования и изменение факторов риска) пациентам с сохраняющимися симптомами и (ii) обеспечить раннее выявление ХТЛГ для направления пациента на дальнейшее диагностическое обследование и специальное лечение.



## 10.1 Сохраняющиеся симптомы и функциональное ограничение после тромбоэмболии легочной артерии

Когортные исследования, проведенные за последнее десятилетие (суммированные в работе Клок и соавторов 428), показали, что постоянная или ухудшающаяся одышка и плохая физическая работоспособность часто наблюдаются через 6 месяцев или 3 года после острого эпизода легочной эмболии. Доля пациентов, утверждающих, что их состояние здоровья хуже через 6 месяцев наблюдения, чем это было на момент постановки диагноза ТЭЛА, варьирует в широких пределах (от 20 до 75%). При длительном наблюдении после ТЭЛА предикторами одышки при физической нагрузке могут быть такие исходные параметры и полученные данные как пожилой возраст, сердечная или легочная сопутствующая патология, более высокий индекс массы тела и курения; [429] - более систолическое легочное давление и дисфункция ПЖ при диагностике [430, 432, 433] и остаточная легочная сосудистая обструкция при выписке [434].

Совсем недавно в проспективном когортном исследовании было зарегистрировано 100 пациентов в пяти канадских больницах в период с 2010 по 2013 год, которые наблюдались в течение 1 года [435]. У 47% пациентов была снижена максимальная аэробная способность, определяемая как пиковое потребление кислорода <80% прогнозируемого значения при кардиопульмональном нагрузочном тесте. Этот функциональный результат был связан со значительно худшими общими показателями качества жизни, связанными со здоровьем и одышкой, а также со значительным сокращением дистанции при выполнении теста с 6-минутной ходьбой [435]. Независимые предикторы снижения функциональной способности к нагрузке и качества жизни с течением времени включали женский пол, более высокий индекс массы тела, анамнез заболевания легких, более высокое систолическое давление в легочной артерии на 10-дневной эхокардиограмме и более высокий диаметр основной легочной артерии на исходной КТЛА [436]. Следует отметить, что тесты функции легких и результаты эхокардиографии при наблюдении были в значительной степени в нормальных пределах, как у пациентов с максимальной аэробной нагрузкой, так и без нее [435]. Об отсутствии связи между ухудшением физических нагрузок и постоянной дилатацией или дисфункцией ПЖ также сообщалось в исследовании, включавшем 20 выживших пациентов с массивной или субмассивной ТЭЛА [437].



Взятые вместе, более старые и более поздние когортные исследования показали, что мышечная недостаточность, особенно при наличии избыточной массы тела и сердечно-легочной сопутствующей патологии, в значительной степени ответственна за часто отмечаемую одышку и признаки ограничения физической нагрузки после острой ТЭЛА. Это также означает, что, по крайней мере, в большинстве случаев низкая физическая работоспособность после ТЭЛА, по-видимому, не связана с «остаточными» тромбами или с сохраняющейся / прогрессирующей легочной гипертензией и дисфункцией правого желудочка. Текущие проспективные исследования на большом количестве пациентов могут помочь лучше определить предикторы функционального и / или гемодинамического нарушения после острой ТЭЛА и их возможные последствия для формирования программ последующего наблюдения [438]. Как уже упоминалось в разделе 6, остается неясным, оказывает ли ранняя реперфузионная терапия, особенно тромболитическая, влияние на клинические симптомы, функциональные ограничения или постоянный (или вновь возникающий) легочную гипертензию при длительном наблюдении после ТЭЛА. Следовательно, профилактика долговременных осложнений ТЭЛА в настоящее время не является оправданием для лечения тромболитиками в острой фазе легочной эмболии.

## **10.2 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия**

### **10.2.1 Эпидемиология, патофизиология и течение**

ХТЛГ — это заболевание, вызванное постоянной обструкцией легочных артерий организованными тромбами, что приводит к перераспределению потока и вторичному ремоделированию легочного микрососудистого русла. Опубликованная кумулятивная заболеваемость при ХТЛГ составляет от 0,1 до 9,1% в первые 2 года после симптоматического события ТЭЛА; большая погрешность обусловлена статистическими погрешностями, отсутствием ранних симптомов и трудностью дифференциации острого ТЭЛА от симптомов ранее существовавшей ХТЛГ [439,440]. Проспективное многоцентровое наблюдательное скрининговое обследование для выявления ХТЛГ включало пациентов с острой ТЭЛА в 11 центрах Швейцарии, с марта 2009 года по ноябрь 2016 года. Скрининг на возможную ХТЛГ проводился через 6, 12 и 24 месяца с использованием пошагового алгоритма, который включал телефонное собеседование на предмет одышки,



трансторакальную ЭХОКГ, катетеризацию правого сердца и радиологическое подтверждение ХТЛГ. Из 508 пациентов, обследованных для скрининга ХТЛГ в течение 2 лет, частота ХТЛГ после ТЭЛА составляла 3,7 на 1000 пациентов-лет, с совокупной двухлетней заболеваемостью 0,79% [441]. В Германии заболеваемость ХТЛГ в 2016 году оценивалась в 5,7 на миллион взрослого населения [442].

Отличительной чертой ХТЛГ является фиброзная трансформация легочного артериального тромба, вызывающая фиксированную механическую обструкцию легочных артерий и приводящая к переполнению открытого ложа легочной артерии. Вместе с коллатеральным кровоснабжением из системных артерий ниже окклюзии легочных артерий это способствует микрососудистому ремоделированию, вызывающему прогрессирующее увеличение легочного сосудистого сопротивления [443]. Из-за этой сложной патофизиологии нет четкой корреляции между степенью механической обструкции, обнаруженной при визуализации, и гемодинамикой, которая может ухудшиться при отсутствии рецидива ТЭЛА [444].

В двух исследованиях оценивалась выживаемость пациентов с ХТЛГ до возможности хирургического лечения. В обоих исследованиях среднее значение ДЛА > 30 мм рт.ст. было связано с плохой выживаемостью, аналогичной для идиопатической легочной артериальной гипертензии [445,446]. Наиболее часто упоминаемые факторы риска и предрасполагающие состояния для ХТЛГ показаны в таблице 13. В международном реестре 75% пациентов сообщили об острой ТЭЛА [447]. Сопутствующие состояния и сопутствующие заболевания включали тромбофилии, в частности антифосфолипидный синдром и высокий уровень фактора свертывания крови VIII, рак, спленэктомию в анамнезе, воспалительные заболевания кишечника, вентрикуло-предсердные шунты и инфекцию имплантированных венозных портов и кардиостимуляторов.

### **10.2.2 Клиническая картина и диагностика. ,**

Диагностировать ХТЛГ сложно. Алгоритмы для прогнозирования [450] или исключения ХТЛГ [451,452] ограничены отсутствием специфичности. Клинические характеристики пациентов, зарегистрированных в международном реестре ХТЛГ, показали, что средний возраст на момент постановки диагноза составляет 63 года и что одинаково поражены оба пола; педиатрические случаи



редки [447]. Клинические симптомы и признаки неспецифичны или отсутствуют на ранних стадиях ХТЛГ, при этом признаки правожелудочковой недостаточности проявляются только при запущенном заболевании. Таким образом, ранняя диагностика остается проблемой при ХТЛГ причем среднее время между появлением симптомов и диагностикой в экспертных центрах составляет в среднем 14 месяцев [453]. Клинические симптомы ХТЛГ могут напоминать симптомы острой ТЭЛА или легочной артериальной гипертензии; в последнем контексте отек и кровохарканье встречаются чаще при ХТЛГ, тогда как обморок чаще встречается при легочной артериальной гипертензии [453].

Диагноз ХТЛГ основан на результатах, полученных по крайней мере через 3 месяца эффективной антикоагуляции, чтобы отличить это состояние от острой ТЭЛА. Диагноз требует среднего ДЛА  $> 25$  мм рт.ст. вместе с ДЗЛК  $< 15$  мм рт.ст., документально подтвержденного при катетеризации правого сердца у пациента с несоответствующими дефектами перфузии при V / Q сканировании легких. Специфические диагностические признаки ХТЛГ при мультidetекторной КТ-ангиографии или обычной легочной ангиографии включают кольцевидные стенозы, перепонки, разрезы и хронические полные окклюзии [289].

У некоторых пациентов может быть нормальная легочная гемодинамика в покое, несмотря на заболевание. Если исключить другие причины ограничения физической нагрузки, у этих пациентов рассматривается хроническая тромбоэмболическая болезнь. Идентификация пациентов с хронической тромбоэмболией без легочной гипертензии, которые могут иметь показания к хирургическому или интервенционному лечению, требует особой экспертизы и должна проводиться в референсных центрах ХТЛГ. Среди 1019 пациентов, которые были подвергнуты легочной эндартерэктомии в референсном центре Великобритании, у 42 пациентов не было легочной артериальной гипертензии в покое, но после операции было продемонстрировано функциональное улучшение.

Планарное V / Q сканирование легких является подходящим методом визуализации первой линии для ХТЛГ, поскольку оно имеет чувствительность 96-97% и специфичность  $90 \pm 95\%$  [455] Однофотонная эмиссионная томография кажется менее чувствительным методом, чем планарное вентиляционно/перфузионное сканирование легких, если оценивать на уровне отдельных сегментарных артерий, но при этом маловероятно пропустить клинически значимый ХТЛГ



у отдельного пациента. В отличие от ХТЛГ, аномальные несоответствующие дефекты перфузии, иногда обнаруживаемые при легочной артериальной гипертензии и легочно-венозно-окклюзионном заболевании, обычно имеют несегментарный характер.

Все большее распространение в качестве диагностического метода при ХТЛГ получает КТЛА [456], но этот метод не следует использовать в качестве отдельного теста для исключения заболевания [455]. Более новые диагностические тесты включают двухэнергетическую КТ, которая позволяет одновременно оценивать проходимость легочных артерий и перфузии легких, вероятно, за счет некоторого увеличения облучения, доставляемого пациенту. Магнитно-резонансная томография легочной сосудистой системы все еще считается методом, уступающим компьютерной томографии [457]. Конус-лучевая КТ [458], ангиоскопия [459], внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография больше подходят для характеристики поражений во время интервенционного лечения, чем для диагностики. Компьютерная томография грудной клетки с высоким разрешением может помочь в дифференциальной диагностике ХТЛГ, показывая эмфизему, бронхиальную или интерстициальную болезнь легких, а также инфаркты и пороки развития сосудистой и грудной стенок. Неравенство перфузии, проявляющееся в виде мозаичной паренхиматозной картины, часто встречается при ХТЛГ, но также может наблюдаться до 12% пациентов с другими причинами легочной гипертензии. Дифференциальный диагноз ХТЛГ должен также включать легочный артериит, легочную ангиосаркому, опухолевую эмболию, паразитарные поражения (гематоидная киста), эмболию инородного тела и врожденные или приобретенные стенозы легочной артерии. [289].

**Таблица 13** Факторы риска и предрасполагающие условия для хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [447-449]

Результаты, связанные с острым событием ТЭЛА (получены при диагностике ТЭЛА)	Сопутствующие хронические заболевания и состояния, предрасполагающие к ХТЛГ (документально подтверждены при диагнозе ТЭЛА или через 3 - 6 месяцев наблюдения)
Предыдущий эпизод ТЭЛА или ТГВ	Желудочково-предсердные шунты
Большие тромбы в легочной артерии по данным КТЛА	Инфицированные внутривенные порты или кардиостимуляторы



Эхокардиографические признаки ЛГ/ПЖ-дисфункции <sup>a</sup>	Спленэктомия в анамнезе
КТЛА признаки, подтверждающие хроническую тромбоэмболическую болезнь <sup>b</sup>	Тромбофилии, особенно антифосфолипидный синдром и высокий уровень VIII фактора
	Не I-группа крови
	Гипотиреозидизм, леченный гормонами щитовидной железы
	Рак в анамнезе
	Миелопролиферативные заболевания
	Воспалительные заболевания кишечника
	Хронический остеомиелит

<sup>a</sup> Эхокардиографические критерии дисфункции ПЖ графически представлены на Рисунке 3, а их прогностическое значение суммировано в Таблице 3 Дополнительных данных. На КТЛА (четырёхкамерный вид сердца) дисфункция ПЖ определяется как отношение диаметров ПЖ/ЛЖ > 1,0.

<sup>b</sup> Прямые и не прямые сосудистые признаки, а также паренхиматозные находки в легких обобщены в таблице 2 Дополнительных данных.

### 10.2.3 Хирургическое лечение

Хирургическая легочная эндартерэктомия — это операция выбора при ХТЛГ. В отличие от хирургической эмболэктомии при острой ТЭЛА, лечение ХТЛГ требует истинной двусторонней эндартерэктомии через медиальный слой легочных артерий. Для этого требуется глубокая гипотермия и временная остановка кровообращения, без необходимости церебральной перфузии [460,461]. В настоящее время внутрибольничная смертность составляет всего 4,7% [462] и даже ниже в отдельных центрах с большим потоком больных [463]. У большинства пациентов возникает значительное облегчение симптоматики и почти нормализации гемодинамики [461-464]. В связи со сложностью как хирургического метода, так и пери операционного лечения, операция легочной эндартерэктомии проводится в специализированных центрах. Право на хирургическое вмешательство требует решения, принятого во время специальной встречи междисциплинарной команды ХТЛГ, включающей опытных хирургов, интервенционных радиологов или кардиологов, радиологов, имеющих опыт визуализации легочных сосудов, и клиницистов с опытом в области легочной гипертензии. Команда ХТЛГ должна подтвердить диагноз, оценить хирургическую доступность хронических посттромботических обструкций («хирургическая операбельность») и рассмотреть риски, связанные с сопутствующими заболеваниями («медицинская операбельность»). Операбельность пациентов с ХТЛГ определяется множеством факторов, которые не легко стандартизировать. Они связаны с состоянием больного, опытом хирургической бригады и доступными ресурсами. Общие критерии включают в себя предоперационный функциональный класс Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и хирургическую доступность тромбов в



магистральных, долевых или сегментарных легочных артериях [462]. Сам по себе пожилой возраст не является противопоказанием для операции. Не существует гемодинамического порога или показателя дисфункции ПЖ, которые можно было бы считать исключаящими для легочной эндартерэктомии.

Данные из международного реестра ХТЛГ, созданного в 27 центрах для оценки отдаленных результатов и предикторов исхода у 679 оперированных и не оперированных пациентов, показали ожидаемую выживаемость в течение трех лет у 89% оперированных и у 70% не оперированных пациентов [465]. Смертность была связана с функциональным классом NYHA, давлением в правом предсердии и наличием рака в анамнезе [465]. В этом проспективном регистре долгосрочный прогноз оперированных пациентов был лучше, чем исход не оперированных пациентов [465]. Дополнительные факторы, коррелирующие с летальным исходом были терапия моста с использованием легочных вазодилататоров, послеоперационная ЛГ, хирургические осложнения и дополнительные кардиологические процедуры у оперированных пациентов, а также сопутствующие заболевания, таких как ишемическая болезнь сердца, левожелудочковая недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких у неоперированных пациентов [465]. Недавний отчет определили среднее ДЛА более 38 мм рт.ст. и ЛСС более  $425 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$  как детерминанты плохого прогноза у выживших после хирургического лечения ХТЛГ [466].

В качестве стандарта лечения в центрах, где выполняется операция легочной эндартерэктомии в качестве стандарта терапии рекомендуется ЭКМО [461]. Ранний послеоперационный реперфузионный отек может потребовать вено-артериальной ЭКМО, а в случае тяжелой персистирующей ЛГ ЭКМО может быть мостом к экстренной трансплантации легкого. После легочной эндартерэктомии пациенты должны проходить обследование в центрах ХТЛГ, чтобы исключить постоянную или рецидивирующую ЛГ, по крайней мере с одной гемодинамической оценкой, которая должна быть рассмотрена через 6-12 месяцев после вмешательства.

#### ***10.2.4 Баллонная ангиопластика легочной артерии.***

За последнее десятилетие баллонная ангиопластика легких (БАЛА) стала эффективным методом лечения технически неоперабельного ХТЛГ. Она позво-





ляет расширить препятствия вплоть до субсегментарных сосудов, которые недоступны для хирургического вмешательства. БАЛА — это пошаговая процедура, требующая нескольких (обычно 4-10) отдельных сеансов. Это необходимо для охвата всех сегментов легких с недостаточной перфузией, при этом ограничивая контрастную лучевую нагрузку за сеанс. Навигация в дистальных легочных артериях требует особого опыта, поскольку сложность и индивидуальная вариабельность легочного артериального дерева значительно превышает таковую других сосудистых русел. Осложнения включают повреждение, вызванное катетером и баллоном, которое может привести к внутрилегочному кровотечению, кровохарканью и реперфузионному повреждению легких. Обычно кровотечение проходит самопроизвольно, но иногда оно должно контролироваться путем кратковременного надувания баллона, проксимального к месту перфорации; в редких случаях это требует эмболизации. Легкая гипоксемия встречается часто и может контролироваться доставкой кислорода. Механическая вентиляция или ЭКМО требуются редко.

Самый большой опубликованный реестр на сегодняшний день включал 249 пациентов со средним возрастом 61,5 года, которых в период между 2004 и 2013 годами лечили БАЛА в семи центрах Японии [467]. Среднее ДЛА снизилось с 43 до 24 мм рт.ст. после прекращения сеансов БАЛА, и этот основной результат был обнаружен у 196 пациентов, которым была выполнена катетеризация правого сердца. Осложнения возникли у 36% пациентов, включая травму легких (18%), кровохарканье (14%) и перфорацию легочной артерии (2,9%). После БАЛА 30-дневная летальность составила 2,6%, а общая выживаемость в течение 1 года составила 97% [467].

Хотя большинство процедур БАЛА выполняется у технически неоперабельных пациентов, этот метод также использовался для последующего лечения ЛГ, сохраняющейся после эндартерэктомии из легочной артерии. Несколько БАЛА спасения, выполненные у нестабильных пациентов, оставшихся на ЭКМО после легочной эндартерэктомии, были неэффективными [468].

### ***10.2.5 Фармакологическое лечение***

Оптимальное медицинское лечение для ХТЛГ состоит из антикоагулянтов, а также диуретиков и кислорода в случаях сердечной недостаточности или гипоксемии. Рекомендуется пожизненная пероральная антикоагуляция с помощью



АВК, также после успешной эндартерэктомии из легочной артерии или БАЛА. Нет данных об эффективности и безопасности НОАК.

Легочные микрососудистые поражения при ХТЛГ стали основанием для использования препаратов, которые были одобрены для легочной артериальной гипертензии. Основываясь на имеющихся данных, медицинское лечение ХТЛГ с помощью таргетной терапии в настоящее время оправдано для технически неоперабельных пациентов, [469, 470], а также для пациентов с ЛГ, сохраняющимися после эндартерэктомии [469]. На сегодняшний день, единственный препарат, одобренный для неоперабельной ХТЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ – это риоцигуат, пероральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы [469]. В проспективном рандомизированном исследовании, в которое вошли 261 пациент с неоперабельной ХТЛГ или персистирующей / рецидивирующей ЛГ после легочной эндартерэктомии, лечение риоцигуатом значительно увеличило дистанцию при выполнении 6-минутного теста ходьбы и уменьшило ЛСС [469]. В аналогичной группе из 157 пациентов, двойной антагонист эндотелина бозентан, показал положительное влияние на гемодинамику, но улучшение физической работоспособности не наблюдалось, и первичный результат не был достигнут [471]. Было обнаружено, что другой двойной антагонист эндотелина, макиентан, значительно улучшает ЛСС и 6-минутный тест ходьбы по сравнению с плацебо в фазе II исследования с участием неоперабельных пациентов с ХТЛГ [470]. В настоящее время проводятся исследования, посвященные его эффективности и безопасности риоцигуата: (i) в качестве терапии моста для больных, которым назначено проведение операции эндартерэктомии из легочной артерии (NCT 03273257) и (ii) по сравнению с БАЛА (NCT 02634203).

В целом влияние на клиническое ухудшение препаратов, тестируемых в РКИ у пациентов с ХТЛГ, до сих пор не выяснено. Кроме того, не существует данных о лечении у пациентов, которые хирургически операбельны, но имеют тяжелую сопутствующую патологию или у тех пациентов, которые отказываются от операции.

“Off-label” комбинация лекарств, одобренных для легочной артериальной гипертензии, была предложена для пациентов с ХТЛГ, страдающих тяжелыми гемодинамическими нарушениями, но до настоящего времени доступны только



ограниченные проспективные данные [470]. Медикаментозная терапия не показана у выживших после острой ТЭЛА с документированной посттромботической обструкцией, но без признаков ЛГ при катетеризации правого сердца в покое (хроническая тромбоэмболическая болезнь).

### 10.3 Стратегии наблюдения пациентов после тромбоэмболии легочной артерии

На рисунке 8 показана предлагаемая стратегия наблюдения за выжившими при острой ТЭЛА после выписки из больницы. Оценка пациентов через 3-6 месяцев после острого эпизода ТЭЛА рекомендуется для оценки тяжести персистирующей (или вновь возникшей) одышки или функционального ограничения, а также для проверки возможных признаков рецидива ВТЭ, рака или кровотечений или осложнений антикоагулянтной терапии. Тяжесть одышки может быть оценена с использованием шкалы Совета по медицинским исследованиям [160]; в качестве альтернативы можно определить функциональный класс по рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (Таблица 16 Дополнительных данных).

У пациентов, жалующихся на постоянную одышку и плохую физическую работоспособность в качестве следующего шага для оценки вероятности (хронической) ЛГ и, следовательно, возможной ХТЛГ следует рассматривать ТТЭХОКГ. Критерии и уровни вероятности ЛГ определяются действующими Рекомендациями ESC [289] и перечислены в таблицах 17,18 Дополнительных данных. Пациенты с высокой эхокардиографической вероятностью ЛГ или пациенты с промежуточной вероятностью в сочетании с повышенными уровнями NT-proBNP или факторами риска/предрасполагающими условиями для ХТЛГ, которые перечислены в таблице 13, должны быть рассмотрены для V/Q сканирования легких

Если при V / Q-сканировании обнаруживаются дефекты перфузии, дается направление в экспертный центр ЛГ или ХТЛГ для дальнейшей диагностики. Если, с другой стороны, V / Q сканирование является нормальным, и симптомы пациента остаются необъясненными, может быть выполнен кардиопульмональный нагрузочный тест. Предоставляя доказательства снижения максимальной аэробной способности, этот тест подтверждает необходимость дальнейшего



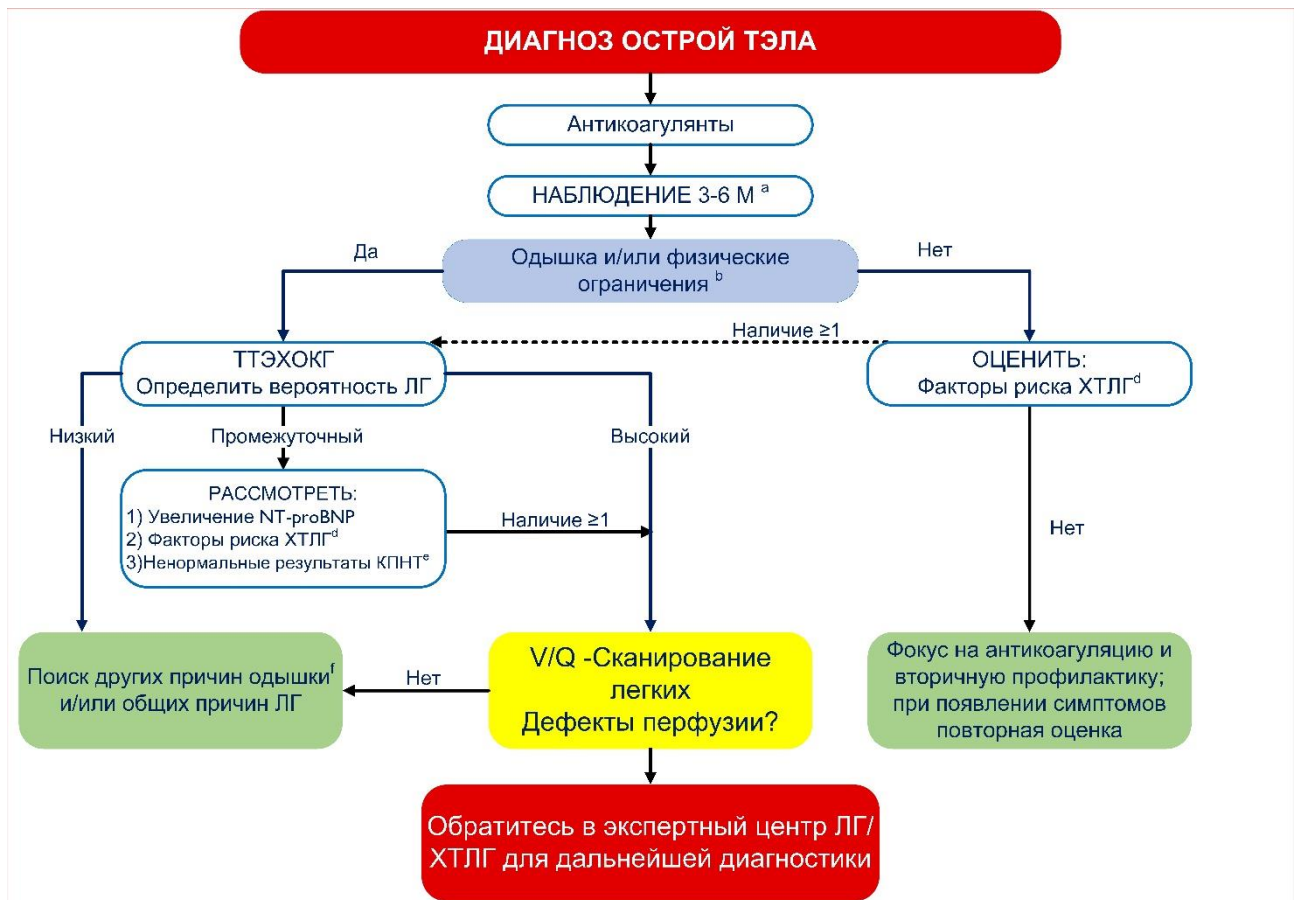
наблюдения и помогает выявить кандидатов на программы легочной реабилитации, физических упражнений или снижения веса [435,436]. Кардиопульмональный нагрузочный тест также может быть полезен у пациентов с подозрением на ХТЛГ и сосуществующую левожелудочковую и/или респираторную патологию; в таких случаях это может помочь установить основной ограничивающий фактор и, таким образом, установить приоритеты для стратегии лечения [472].

Для пациентов, которые сообщают о том, что у них нет одышки или функциональных ограничений, через 3-6 месяцев наблюдения после острой ТЭЛА, но имеют факторы риска/условия для ХТЛГ (Таблица 13), могут быть запланированы дополнительные контрольные посещения и пациенту следует рекомендовать обратиться к врачу, если появятся симптомы. Кроме того, для оценки вероятности ЛГ может рассматриваться ТТЭХОКГ (рис. 8).

Помимо рекомендуемых скрининговых и диагностических мер, должна быть предоставлена интегрированная модель ухода за пациентами после ТЭЛА, с учетом инфраструктуры и возможностей, предлагаемых системой здравоохранения каждой страны. Модель должна включать медсестер с соответствующей квалификацией, междисциплинарную работу с врачами по уходу за стационарными и амбулаторными больными, стандартизированные протоколы лечения, адаптированные к возможностям каждой больницы, и двустороннее движение между общей практикой и больницей. Такие модели обеспечивают плавный переход между специалистами больницы и врачами общей практики; обеспечивают преемственность и легкий доступ к медицинской помощи наряду с информацией и образованием; учитывают предпочтения пациентов, а также их семей и социальной среды. В этом контексте было показано, что модели медицинской помощи под руководством медсестры для последующего наблюдения эффективны после острого коронарного синдрома [473], в первичном лечении хронических заболеваний [474], и в инициативах самоуправления на уровне общин [475]. В недавно опубликованном исследовании изучалась помощь 42 пациентам легочной артериальной гипертензией (ЛГ)/ХТЛГ, находившимся в амбулаторном отделении под руководством медсестры; это исследование показало положительные результаты [476]. Во время последующих посещений пациентов медсестры с соответствующей квалификацией проверяли признаки и симптомы, ука-



зываются на рецидив ВТЭ или осложнения лечения и оценивали приверженность к медикаментозному лечению. Медсестры работают совместно с пациентами, используя поведенческие основы и мотивационные опросы, чтобы определить и изменить связанные факторы риска (отказ от курения, диета, физическая активность и физические упражнения). Кроме того, они развивают навыки самоконтроля, такие как использование компрессионных чулок, безопасное увеличение подвижности, повышение осведомленности о признаках рецидива или осложнениях.



**Рисунок 8.** Стратегия последующего наблюдения и диагностика отдаленных последствий легочной эмболии

<sup>а</sup>Оцените персистирующую (или вновь возникшую) одышку и ее тяжесть или функциональные ограничения, а также проверьте возможные признаки рецидива ВТЭ, рака или геморрагических осложнений антикоагулянтной терапии.

<sup>б</sup>Для стандартизации оценки одышки можно использовать Шкалу Совета по медицинским исследованиям [160], в качестве альтернативы можно определить функциональный класс Всемирной организации здравоохранения (Таблица 16 Дополнительных данных) [289].

<sup>в</sup>В соответствии с рекомендациями ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии (таблицы 17 и 18 дополнительных данных) [289].

<sup>д</sup>Факторы риска и предрасполагающие условия для ХТЛГ перечислены в таблице 13.

<sup>е</sup>Кардиопульмональный нагрузочный тест, при наличии соответствующих специалистов и ресурсов; аномальные результаты включают, среди прочего, снижение максимальной аэробной способности (пиковое потребление кислорода), уменьшение вентиляционного эквивалента углекислого газа и парциального давления углекислого газа в выдыхаемом воздухе.

<sup>ф</sup>Рассмотрите ХТЛГ в ходе диагностики



## 10.4 Рекомендации по наблюдению после острой тромбоэмболии легочной артерии

Рекомендации	Класс	Уровень
<b>Диагностика</b>		
Рекомендуется рутинная клиническая оценка <sup>a</sup> пациентов через 3-6 месяцев после острого эпизода ТЭЛА [288, 352, 353, 437]	I	B
Рекомендуется использовать интегрированную модель ухода за пациентами после ТЭЛА (с участием специалистов больниц, медсестер с надлежащей квалификацией и врачей первичной медицинской помощи) для обеспечения оптимального перехода от больничного ведения к помощи в амбулаторных условиях.	I	C
Рекомендуется направление в экспертный центр ЛГ/ХТЛГ с учетом результатов эхокардиографии, уровней натрийуретического пептида и/или кардиопульмонального нагрузочного теста симптомных пациентов с дефектами перфузии, сохраняющимися на V / Q-сканировании <sup>b</sup> в течение 3 месяцев после острой ТЭЛА [477].	I	C
Дальнейшая диагностическая оценка <sup>c</sup> должна быть рассмотрена у пациентов с хронической или вновь возникшей одышкой и ограничением физической нагрузки после ТЭЛА.	IIa	C
Дальнейшая диагностическая оценка <sup>c</sup> может быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с факторами риска ХТЛГ <sup>d</sup> [447-449,478]	IIb	C

<sup>a</sup> Симптомы, предполагающих рецидив, кровотечение, злокачественное новообразование или постоянное или вновь возникающее ограничение физической активности, и принятие решения о продлении лечения антикоагулянтами.

<sup>b</sup> В качестве альтернативы можно использовать двухэнергетическую КТ, если имеются соответствующие специалисты и ресурсы.

<sup>c</sup> Как предложено в алгоритме, показанном на рисунке 8.

<sup>d</sup> Факторы риска и предрасполагающие условия для ХТЛГ перечислены в таблице 13.

## 11. Нетромботическая легочная эмболия

Смотри приложение

## 12. Ключевые сообщения

Рабочая группа ESC выбрала 10 простых ключевых положений и правил, которые помогут врачам в диагностике и лечении ТЭЛА:

- (1) У пациентов с гемодинамической нестабильностью выполняйте ТТЭХОКГ у постели больного как быстрый, немедленный шаг для



дифференциации подозреваемой ТЭЛА высокого риска от других острых, угрожающих жизни ситуаций.

- (2) Если вы подозреваете острую ТЭЛА, начните антикоагулянтную терапию как можно скорее, пока продолжается диагностика, если только у пациента нет кровотечения или нет абсолютных противопоказаний к этой терапии.
- (3) Используйте рекомендованные, проверенные диагностические алгоритмы для ТЭЛА, включая стандартизированную оценку (до лабораторную) клинической вероятности и определение уровня D-димера. Они помогают избежать ненужных, дорогостоящих и потенциально вредных визуализационных методов и воздействия ионизирующего излучения.
- (4) Если в описании КТЛА предлагается один субсегментарный тромбоз легочной артерии, рассмотрите возможность ложноположительного результата. Обсудите результаты с рентгенологом и/или найдите второе мнение, чтобы избежать ошибочного диагноза и ненужного, потенциально вредного антикоагулянтного лечения.
- (5) Подтверждение ТЭЛА у пациента без гемодинамической нестабильности должно сопровождаться дальнейшей оценкой риска, включающей клинику, оценку размера и / или функции ПЖ и лабораторных биомаркеров в зависимости от ситуации. Эта информация поможет вам принять решение о необходимости реперфузионного лечения или мониторинга для пациентов с повышенным риском или рассмотреть возможность ранней выписки и продолжения антикоагуляции на амбулаторной основе для пациентов с низким риском.
- (6) Как только вы диагностируете (или сильно подозреваете) ТЭЛА высокого риска, выберите лучший вариант реперфузии (системный тромболитический, хирургическая эмболектомия или катетер-направленное лечение) с учетом профиля риска пациента, а также ресурсов и опыта, имеющихся в вашей больнице. Для пациентов с ТЭЛА средне-высокого риска реперфузия не является лечением первой ли-



нии, но вы должны планировать стратегию управления с вашей командой на перспективу, чтобы иметь готовый план действий в чрезвычайных ситуациях, если ситуация ухудшится

- (7) Отдавайте предпочтение антикоагуляции с помощью НОАК по сравнению с «традиционной» схемой НМГ-АВК, если только у пациента нет противопоказаний к этому типу препарата.
- (8) Всегда помните, что, за исключением острого ТЭЛА, спровоцированного сильным транзиторным/обратимым фактором риска, существует риск рецидива ВТЭ на протяжении всей жизни после первого эпизода ТЭЛА. Следовательно, повторно обследуйте пациента после первых 3–6 месяцев антикоагулянтной терапии, взвесьте преимущества и риски продолжения лечения и примите решение о продлении и дозе антикоагулянтной терапии, также учитывая предпочтения пациента. Не забудьте рекомендовать регулярные контрольные осмотры, например, с ежегодными интервалами.
- (9) Если вы подозреваете ТЭЛА у беременной пациентки, рассмотрите пути и алгоритмы диагностики, включая КТЛА или V / Q сканирование легких, которые можно безопасно использовать во время беременности.
- (10) После острого ТЭЛА пациенты не должны уходить от наблюдения. Помимо проверки возможных признаков рецидива ВТЭ, рака или кровотечений, осложнений, связанных с антикоагуляцией, спросите пациента, есть ли постоянная одышка или функциональные ограничения. Если да, проведите поэтапное диагностическое обследование, чтобы исключить ХТЛГ или хроническую тромбоэмболическую болезнь, а также для выявления/лечения сопутствующей патологии или «простого» восстановления. Последующая визуализация обычно не рекомендуется у бессимптомного пациента, но она может учитываться у пациентов с факторами риска развития ХТЛГ.





## 13. Пробелы в доказательствах.

### Диагноз

- Оптимальный метод корректировки (в зависимости от возраста пациента или в сочетании с клинической вероятностью) порогового значения D-димера, позволяющего исключить ТЭЛА при одновременном сокращении количества ненужных диагностических тестов до минимума, еще предстоит определить.
- Диагностическая ценность и клиническая значимость отдельных субсегментарных дефектов, заполняющих контраст, в современную эпоху КТЛА остаются спорными.
- Не существует надежных данных для принятия решения о том, следует ли лечить случайные ТЭЛА антикоагулянтами по сравнению со стратегией бдительного ожидания.
- Для пациентов с нетравматической болью в груди, соотношение риск/польза «тройного исключения» (ИБС, ТЭЛА и расслоение аорты) с помощью КТ ангиографии легочной артерии нуждается в дальнейшей оценке, прежде чем такой подход может быть рекомендован в обычном порядке.

### Лечение в острой фазе

- В проспективных рандомизированных исследованиях следует оценивать клинические преимущества в сравнении с рисками тромболиза с уменьшенной дозой и методов реперфузии на основе катетера у пациентов с ПЭ с промежуточным уровнем риска.
- Место ЭКМО в лечении острой ТЭЛА высокого риска ожидает поддержки дополнительными данными проспективных исследований
- Оптимальный антикоагулянтный препарат (ы) и режим у пациентов с почечной недостаточностью и CrCl <30 мл / мин остаются неясными.
- Критерии отбора пациентов для ранней выписки и амбулаторного лечения ТЭЛА, и, в частности, необходимость оценки состояния ПЖ с помощью методов визуализации и/или лабораторных маркеров в дополнение к расчету клинической оценки, должны быть дополнительно подтверждены в проспективных когортных исследованиях. ,



## **Хроническое лечение и профилактика рецидивов**

- Клиническая ценность и возможные терапевтические последствия моделей или оценок, оценки риска кровотечений при антикоагуляции, необходимо пересмотреть в эпоху НОАК.
- Эффективность лечения с уменьшенной дозой, или апиксабаном, или ривароксабаном, должна быть подтверждена.
- Доказательства, подтверждающие эффективность и безопасность НОАК для лечения ТЭЛА у пациентов с раком, должны быть расширены дальнейшими исследованиями.
- У пациентов с раком режим и дозу антикоагулянта после первых 6 месяцев следует уточнить и провести проспективное исследование.
- Оптимальное время для прекращения лечения антикоагулянтами после эпизода острой ТЭЛА у пациентов с раком еще предстоит определить.

## **Тромбоэмболия легочной артерии и беременность.**

- Алгоритмы диагностики ТЭЛА при беременности, использующие современные методы радиологической визуализации и низкие дозы облучения, нуждаются в проспективном тестировании в адекватных когортных исследованиях.
- Сохраняются противоречия по поводу оптимальной дозы и режима НМГ для лечения ТЭЛА во время беременности.
- НОАК не допускаются при беременности. Однако, если прием этих препаратов все же происходит во время беременности, несмотря на это предупреждение, любые возможные воздействия на плод должны быть зарегистрированы, чтобы обеспечить более точную информацию о рисках и осложнениях этих препаратов, а также адаптировать инструкции для врачей в будущем.
- Долгосрочные последствия эмболии легочной артерии
  - Оптимальная стратегия последующего наблюдения, включая спектр диагностических тестов, которые могут быть необходимы, у пациентов с сохраняющимися симптомами и функциональными



ограничениями после острой ПЭ должна быть определена и проспективно подтверждена.

- При отсутствии сохраняющихся симптомов или функциональных ограничений после острой ТЭЛА критерии выявления пациентов, риск развития ХТЛГ которых может быть достаточно высоким, чтобы оправдать дальнейшую диагностику, требуют дальнейшей проработки и проверки в проспективных когортных исследованиях.

## 14. «Что надо делать» и «Что делать не надо» при ТЭЛА – послания из Руководства

Диагностика	Класс
При подозрении на ТЭЛА высокого риска для постановки диагноза проводят прикроватную эхокардиографию или экстренную КТЛА (в зависимости от наличия и клинических обстоятельств).	I
При подозрении на ТЭЛА высокого риска немедленно начните внутривенную антикоагуляцию НФГ, включая болюсную инъекцию с поправкой на вес	I
При подозрении на ТЭЛА без гемодинамической нестабильности, используйте проверенные диагностические критерии	I
При подозрении на ТЭЛА без гемодинамической нестабильности следует начинать антикоагуляцию в случае высокой или промежуточной клинической вероятности, пока идет диагностика.	I
Основывайте диагностическую стратегию на клинической вероятности, используя либо клиническое суждение, либо проверенное правило прогнозирования.	I
Измерьте D-димер в плазме, предпочтительно с помощью высокочувствительного анализа, у амбулаторных пациентов / пациентов отделения неотложной помощи с низкой или промежуточной клинической вероятностью или у которых вероятность ТЭЛА незначительна.	I
Если КТЛА является нормальной у пациента с низкой или промежуточной клинической вероятностью, или если пациент маловероятен для ТЭЛА, исключите диагноз ТЭЛА (без дальнейшего обследования),	I
Если данные вентиляционно/перфузионного сканирования легких в норме, исключите диагноз ТЭЛА (без дальнейшего обследования),	I
Если КТЛА показывает сегментарный или более проксимальный дефект заполнения у пациента с промежуточной или высокой клинической вероятностью - диагноз ТЭЛА	I
Если КУС показывает проксимальный ТГВ у пациента с клиническим подозрением на ТЭЛА - диагноз ВТЭ	



Не определяйте уровень D-димера у пациентов с высокой клинической вероятностью, так как нормальный результат не позволяет безопасно исключить ТЭЛА.	<b>III</b>
Не выполняйте КТ-венографию в качестве дополнения к КТЛА	<b>III</b>
Не выполняйте МРТ, чтобы исключить ТЭЛА	<b>III</b>
Оценка рисков	
Стратифицируйте пациентов с подозрением или подтвержденным ТЭЛА, основываясь на наличии гемодинамической нестабильности, чтобы идентифицировать пациентов с высоким риском ранней смертности.	<b>I</b>
Пациентов без гемодинамической нестабильности дополнительно стратифицируют ТЭЛА на категории среднего и низкого риска.	<b>I</b>
Лечение в острой фазе	
Назначить системную тромболитическую терапию пациентам с ТЭЛА высокого риска.	<b>I</b>
Хирургическая легочная эмболектомия у пациентов с ТЭЛА высокого риска, у которых рекомендованный тромболизис противопоказан или не привел к эффекту	<b>I</b>
Если в иницировании парентеральной антикоагулянтной терапии у пациента без гемодинамической нестабильности, предпочтите НМГ или фондапаринукс нефракционированному гепарину	<b>I</b>
При иницировании пероральной антикоагуляции у пациента с ТЭЛА, не имеющего противопоказаний к НОАК (апиксабан, дабигатран, эдоксабан или ривароксабан), предпочитают НОАК.	<b>I</b>
В качестве альтернативы НОАК используют АВК, которые перекрываются парентеральной антикоагуляцией, пока не будет достигнуто МНО 2,5 (диапазон 2,0 – 3,0).	<b>I</b>
Если у больного на фоне антикоагулянтной терапии прогрессирует гемодинамическая нестабильность, проводите тромболитическую терапию спасения	<b>I</b>
Не используйте НОАК у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или у пациентов с антифосфолипидным синдромом	<b>III</b>
Не проводите системный тромболизис в качестве основного лечения пациентам с ТЭЛА среднего или низкого риска	<b>III</b>
Не проводите рутинную установку кава-фильтров	<b>III</b>
Длительная терапия и профилактика рецидивов	
Назначение антикоагуляции в лечебных дозах в течение 3 и более месяцев всем пациентам с ТЭЛА	<b>I</b>



Если первый эпизод ТЭЛА развился в результате большого транзиторного/обратимого фактора риска, отмените пероральную антикоагуляцию НОАК в лечебных дозах через три месяца	<b>I</b>
Продолжайте пероральное антикоагулянтное лечение неопределенно долго у пациентов с рецидивирующим ВТЭ (по крайней мере, один предыдущий эпизод ТЭЛА или ТГВ), который не связан с большим транзиторным или обратимым фактором риска.	
Продолжайте пероральное антикоагулянтное лечение АВК неопределенно долго у пациентов с антифосфолипидным синдромом	<b>I</b>
У пациентов, которые получают расширенную антикоагулянтную терапию, переоценивают приверженность и переносимость лекарственной терапии, печеночную и почечную функции и риск кровотечения через регулярные интервалы	<b>I</b>
<b>ТЭЛА при беременности</b>	
Выполните диагностическую оценку с помощью проверенных методов, если подозревается ТЭЛА во время беременности или в послеродовом периоде.	<b>I</b>
Назначать терапевтические фиксированные дозы НМГ, рассчитанные на вес, который был зафиксирован на ранних сроках беременности большинству беременных женщин без гемодинамической нестабильности.	<b>I</b>
Не проводите спинальную или эпидуральную пункцию пока с последней дозы гепарина не пройдет не менее 24 часов	<b>III</b>
Не используйте НМГ в течение 4 часов после удаления эпидурального катетера	<b>III</b>
Не используйте НОАК во время беременности или кормления грудью	<b>III</b>
<b>Ведение после ТЭЛА и отдаленные последствия</b>	
Проводите повторную оценку через 3-6 месяцев после ТЭЛА	<b>I</b>
Внедряйте интегрированную модель лечения после острой ТЭЛА, чтобы обеспечить оптимальный переход от стационарного к амбулаторному лечению.	<b>I</b>
Направьте симптомного пациента с перфузионными дефектами на V / Q сканировании легких через 3 месяца после острой ТЭЛА в экспертный центр Легочной гипертензии/ХТЛГ с учетом результатов эхокардиографии, натрийуретического пептида и / или данных кардиопульмонального нагрузочного теста	<b>I</b>



## 16. Литературные источники

1. Mazzolai L, Aboyans V, Ageno W, Agnelli G, Alatri A, Bauersachs R, Brekelmans MPA, Buller HR, Elias A, Farge D, Konstantinides S, Palareti G, Prandoni P, Righini M, Torbicki A, Vlachopoulos C, Brodmann M. Diagnosis and management of acute deep vein thrombosis: a joint consensus document from the European Society of Cardiology working groups of aorta and peripheral vascular diseases and pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2018;39:4208-4218.
2. Raskob GE, Angchaisuksiri P, Blanco AN, Buller H, Gallus A, Hunt BJ, Hylek EM, Kakkar A, Konstantinides SV, McCumber M, Ozaki Y, Wendelboe A, Weitz JI. Thrombosis: a major contributor to global disease burden. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014;34:2363-2371.
3. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. *Circ Res* 2016;118:1340-1347.
4. Keller K, Hobohm L, Ebner M, Kresoja KP, Munzel T, Konstantinides SV, Lankeit M. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J*;doi: 10.1093/eurheartj/ehz236. Published online ahead of print 18 May 2019.
5. de Miguel-Diez J, Jimenez-Garcia R, Jimenez D, Monreal M, Guijarro R, Otero R, Hernandez-Barrera V, Trujillo-Santos J, Lopez de Andres A, Carrasco-Garrido P. Trends in hospital admissions for pulmonary embolism in Spain from 2002 to 2011. *Eur Respir J* 2014;44:942-950.
6. Dentali F, Ageno W, Pomero F, Fenoglio L, Squizzato A, Bonzini M. Time trends and case fatality rate of in-hospital treated pulmonary embolism during 11 years of observation in Northwestern Italy. *Thromb Haemost* 2016;115:399-405.
7. Lehnert P, Lange T, Moller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute pulmonary embolism in a national Danish cohort: increasing incidence and decreasing mortality. *Thromb Haemost* 2018;118:539-546.
8. Barco S, Woerschling AL, Spyropoulos AC, Piovella F, Mahan CE. European Union-28: an annualised cost-of-illness model for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2016;115:800-808.
9. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M; VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98:756-764.
10. Jimenez D, de Miguel-Diez J, Guijarro R, Trujillo-Santos J, Otero R, Barba R, Muriel A, Meyer G, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism: analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:162-170.
11. Agarwal S, Clark D III, Sud K, Jaber WA, Cho L, Menon V. Gender disparities in outcomes and resource utilization for acute pulmonary embolism hospitalizations in the United States. *Am J Cardiol* 2015;116:1270-1276.
12. Roy PM, Meyer G, Vielle B, Le Gall C, Verschuren F, Carpentier F, Leveau P, Furber A; EMDEPU Study Group. Appropriateness of diagnostic management and outcomes of suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2006;144:157-164.
13. Jimenez D, Bikdeli B, Barrios D, Morillo R, Nieto R, Guerassimova I, Muriel A, Jara-Palomares L, Moores L, Tapson V, Yusen RD, Monreal M; RIETE Investigators. Management appropriateness and outcomes of patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018;51:1800445.
14. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med* 2011;171:831-837.



15. Shiraev TP, Omari A, Rushworth RL. Trends in pulmonary embolism morbidity and mortality in Australia. *Thromb Res* 2013;132:19-25.
16. Tsai J, Grosse SD, Grant AM, Hooper WC, Atrash HK. Trends in in-hospital deaths among hospitalizations with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2012;172:960-961.
17. Yang Y, Liang L, Zhai Z, He H, Xie W, Peng X, Wang C; Investigators for National Cooperative Project for Prevention and Treatment of PTE-DVT. Pulmonary embolism incidence and fatality trends in Chinese hospitals from 1997 to 2008: a multicenter registration study. *PLoS One* 2011;6:e26861.
18. Konstantinides SV, Barco S, Lankeit M, Meyer G. Management of pulmonary embolism: an update. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:976-990.
19. Biss TT, Brandao LR, Kahr WH, Chan AK, Williams S. Clinical features and outcome of pulmonary embolism in children. *Br J Haematol* 2008;142:808-818.
20. Andrew M, David M, Adams M, Ali K, Anderson R, Barnard D, Bernstein M, Brisson L, Cairney B, DeSai D. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251-1257.
21. Stein PD, Kayali F, Olson RE. Incidence of venous thromboembolism in infants and children: data from the National Hospital Discharge Survey. *J Pediatr* 2004;145:563-565.
22. van Ommen CH, Heijboer H, Buller HR, Hirasing RA, Heijmans HS, Peters M. Venous thromboembolism in childhood: a prospective two-year registry in The Netherlands. *J Pediatr* 2001;139:676-681.
23. Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Triggers of hospitalization for venous thromboembolism. *Circulation* 2012;125:2092-2099.
24. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:19-116.
25. 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;113:3911-3917.
26. 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;166:458-464.
27. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712-1723.
28. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005;293:715-722.
29. Gussoni G, Frasson S, La Regina M, Di Micco P, Monreal M; RIETE Investigators. Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* 2013;131:24-30.
30. Blanco-Molina A, Rota L, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. *Thromb Haemost* 2010;103:306-311.
31. Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Tirado R, Canas I, Riera A, Valdes M, Monreal M; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in women using hormonal contraceptives. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2009;101:478-482.
32. van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? *J Thromb Haemost* 2011;9:257-266.



33. Lidegaard Ø, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Løkkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011;343:d6423.
34. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD010813.
35. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1393-1403.
36. Tricotel A, Collin C, Zureik M. Impact of the sharp changes in the use of contraception in 2013 on the risk of pulmonary embolism in France. *J Thromb Haemost* 2015;13:1576-1580.
37. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE. Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001;323:131-134.
38. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. The risk of deep venous thrombosis associated with injectable depot-medroxyprogesterone acetate contraceptives or a levonorgestrel intrauterine device. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:2297-2300.
39. Sweetland S, Beral V, Balkwill A, Liu B, Benson VS, Canonico M, Green J, Reeves GK; Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2277-2286.
40. Clayton TC, Gaskin M, Meade TW. Recent respiratory infection and risk of venous thromboembolism: case-control study through a general practice data- base. *Int J Epidemiol* 2011;40:819-827.
41. 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;367:1075-1079.
42. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-4907.
43. Dijk FN, Curtin J, Lord D, Fitzgerald DA. Pulmonary embolism in children. *Paediatr Respir Rev* 2012;13:112-122.
44. Piazza G, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism and atherothrombosis: an integrated approach. *Circulation* 2010;121:2146-2150.
45. 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;7:746-751.
46. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjønneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation* 2009;120:1850-1857.
47. Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008;117:93-102.
48. Piazza G, Goldhaber SZ, Lessard DM, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with symptomatic atherosclerosis. *Thromb Haemost* 2011;106:1095-1102.
49. Montecucco F, Mach F. Should we focus on "venous vulnerability" instead of "plaque vulnerability" in symptomatic atherosclerotic patients? *Thromb Haemost* 2011;106:995-996.





50. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thromb Haemost* 2010;103:56-61.
51. Fox EA, Kahn SR. The relationship between inflammation and venous thrombosis - A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005;94:362-365.
52. 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;108:508-515.
53. Enga KF, Braekkan SK, Hansen-Krone IJ, le Cessie S, Rosendaal FR, Hansen JB. Cigarette smoking and the risk of venous thromboembolism: the Tromsø Study. *J Thromb Haemost* 2012;10:2068-2074.
54. Sorensen 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;124:1435-1441.
55. Prandoni P, Pesavento R, Sorensen HT, Gennaro N, Dalla Valle F, 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;20:470-473.
56. Sorensen 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;370:1773-1779.
57. McIntyre KM, Sasahara AA. The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. *Am J Cardiol* 1971;28:288-294.
58. Smulders YM. Pathophysiology and treatment of haemodynamic instability in acute pulmonary embolism: the pivotal role of pulmonary vasoconstriction. *Cardiovasc Res* 2000;48:2333.
59. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Marques KMJ, 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:H1731-H1737.
60. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Gotte 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;51:750-757.
61. 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;97:473-478.
62. 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;94:450-456.
63. Lankeit M, Jimenez 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;124:2716-2724.
64. 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;177:1018-1025.



65. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galie N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk NA, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-3073.
66. Burrowes KS, Clark AR, Tawhai MH. Blood flow redistribution and ventilation- perfusion mismatch during embolic pulmonary arterial occlusion. *Pulm Circ* 2011;1:365-376.
67. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Olschewski M, Blumel L, Just H. Patent foramen ovale is an important predictor of adverse outcome in patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1998;97:1946-1951.
68. Harjola VP, Mebazaa A, Celutkienė J, Bettex D, Bueno H, Chioncel O, Crespo-Leiro MG, Falk V, Filippatos G, Gibbs S, Leite-Moreira A, Lassus J, Masip J, Mueller C, Mullens W, Naeije R, Nordegraaf AV, Parissis J, Riley JP, Ristic A, Rosano G, Rudiger A, Ruschitzka F, Seferovic P, Sztrymf B, Vieillard-Baron A, Yilmaz MB, Konstantinides S. Contemporary management of acute right ventricular failure: a statement from the Heart Failure Association and the Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2016;18:226-241.
69. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, Lassus J, DiSomma S, Bakšyte G, Cecconi M, Choi DJ, Cohen Solal A, Christ M, Masip J, Arrigo M, Nouira S, Ojji D, Peacock F, Richards M, Sato N, Sliwa K, Spinar J, Thiele H, Yilmaz MB, Januzzi J. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016;42:147-163.
70. Thiele H, Ohman EM, Desch S, Eitel I, de Waha S. Management of cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2015;36:1223-1230.
71. Righini M, Robert-Ebadi H, Le Gal G. Diagnosis of acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2017;15:1251-1261.
72. Dronkers CEA, van der Hulle T, Le Gal G, Kyrle PA, Huisman MV, Cannegieter SC, Klok FA; Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Towards a tailored diagnostic standard for future diagnostic studies in pulmonary embolism: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;15:1040-1043.
73. 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;57:700-706.
74. Miniati M, Prediletto R, Formichi B, Marini C, Di Ricco G, Tonelli L, Allesscia G, Pistolesi M. Accuracy of clinical assessment in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:864-871.
75. 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;129:997-1005.
76. Barco S, Ende-Verhaar YM, Becattini C, Jimenez D, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides SV, Klok FA. Differential impact of syncope on the prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:4186-4195.
77. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Ciammaichella M, Perlati M, Mumoli N, Bucherini E, Visona A, Bova C, Imberti D, Campostrini S, Barbar S; PESIT Investigators. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N Engl J Med* 2016;375:1524-1531.



78. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997;112:974-979.
79. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:14-18.
80. 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;162:2105-2108.
81. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW, Miller AC. Arterial blood gas analysis in the assessment of suspected acute pulmonary embolism. *Chest* 1996;109:78-81.
82. Elliott CG, Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Chest radiographs in acute pulmonary embolism. Results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *Chest* 2000;118:33-38.
83. Shopp JD, Stewart LK, Emmett TW, Kline JA. Findings from 12-lead electrocardiography that predict circulatory shock from pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2015;22:1127-1137.
84. Sanders S, Doust J, Glasziou P. A systematic review of studies comparing diagnostic clinical prediction rules with clinical judgment. *PLoS One* 2015;10:e0128233.
85. Penalzoza A, Verschuren F, Meyer G, Quentin-Georget S, Soulie C, Thys F, Roy PM. Comparison of the unstructured clinician gestalt, the wells score, and the revised Geneva score to estimate pretest probability for suspected pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2013;62:117-124 e2.
86. 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;83:416-420.
87. 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;168:2131-2136.
88. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR; Christopher Study Investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99:229-234.
89. Douma RA, Mos IC, Erkens PM, Nizet TA, Durian MF, Hovens MM, van Houten AA, Hofstee HM, Klok FA, ten Cate H, Ullmann EF, Buller HR, Kamphuisen PW, Huisman MV; Prometheus Study Group. Performance of 4 clinical decision rules in the diagnostic management of acute pulmonary embolism: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2011;154:709-718.
90. Douma RA, Gibson NS, Gerdes VE, Buller 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;101:197-200.
91. 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;144:165-171.
92. 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;8:957-970.



93. Kline JA, Mitchell AM, Kabrhel C, Richman PB, Courtney DM. Clinical criteria to prevent unnecessary diagnostic testing in emergency department patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2004;2:1247-1255.
94. Penalzoza A, Soulie C, Moumneh T, Delmez Q, Ghuysen A, El Kouri D, Brice C, Marjanovic NS, Bouget J, Moustafa F, Trinh-Duc A, Le Gall C, Imsaad L, Chretien JM, Gable B, Girard P, Sanchez O, Schmidt J, Le Gal G, Meyer G, Delvau N, Roy PM. Pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) rule in European patients with low implicit clinical probability (PERCEPIC): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Haematol* 2017;4:e615-e621.
95. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Feral-Pierssens AL, Charpentier S, Dumas F, Baarir N, Truchot J, Desmettre T, Tazarourte K, Beaune S, Leleu A, Khellaf M, Wargon M, Bloom B, Rousseau A, Simon T, Riou B, Group PI. Effect of the pulmonary embolism rule-out criteria on subsequent thromboembolic events among low-risk emergency department patients: the PROPER randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:559-566.
96. 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;95:715-719.
97. Di Nisio M, Sohne M, Kamphuisen PW, Buller HR. D-dimer test in cancer patients with suspected acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005;3:1239-1242.
98. Miron MJ, Perrier A, Bounameaux H, de Moerloose P, Slosman DO, Didier D, Junod A. Contribution of noninvasive evaluation to the diagnosis of pulmonary embolism in hospitalized patients. *Eur Respir J* 1999;13:1365-1370.
99. 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;115:150-152.
100. 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;78:399-405.
101. 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;352:1760-1768.
102. 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;116:291-299.
103. 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;135:98-107.
104. Carrier M, Righini M, Djurabi RK, Huisman MV, Perrier A, Wells PS, Rodger M, Willemin 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;101:886-892.
105. 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;109:357-361.
106. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuysen 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;311:1117-1124.

107. van der Hulle T, Cheung WY, Kooij S, Beenen LFM, van Bommel T, van Es J, Faber LM, Hazelaar GM, Heringhaus C, Hofstee H, Hovens MMC, Kaasjager KAH, van Klink RCJ, Kruij M, Loeffen RF, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, van der Pol LM, Schol-Gelok S, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV, Years Study Group. Simplified diagnostic management of suspected pulmonary embolism (the YEARS study): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet* 2017;390:289-297.

108. Howick J, Cals JW, Jones C, Price CP, Pluddemann A, Heneghan C, Berger MY, Buntinx F, Hickner J, Pace W, Badrick T, Van den Bruel A, Laurence C, van Weert HC, van Severen E, Parrella A, Thompson M. Current and future use of point-of-care tests in primary care: an international survey in Australia, Belgium, The Netherlands, the UK and the USA. *BMJ Open* 2014;4:e005611.

109. Kingma AEC, van Stel HF, Oudega R, Moons KGM, Geersing GJ. Multi-faceted implementation strategy to increase use of a clinical guideline for the diagnosis of deep venous thrombosis in primary care. *Fam Pract* 2017;34:446-451.

110. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, Moons KG. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2990.

111. Geersing GJ, Erkens PM, Lucassen WA, Buller HR, Cate HT, Hoes AW, Moons KG, Prins MH, Oudega R, van Weert 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.

112. Patel S, Kazerooni EA, Cascade PN. Pulmonary embolism: optimization of small pulmonary artery visualization at multi-detector row CT. *Radiology* 2003;227:455-460.

113. 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;219:629-636.

114. 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;8:1716-1722.

115. 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; PIOPED II Investigators. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-2327.

116. Reid JH, Coche EE, Inoue T, Kim EE, Dondi M, Watanabe N, Mariani G; International Atomic Energy Agency Consultants' Group. 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;36:505-521.

117. Waxman AD, Bajc M, Brown M, Fahey FH, Freeman LM, Haramati LB, Julien P, Le Gal G, Neilly B, Rabin J, Soudry G, Tapson V, Torbati S, Kauffman J, Ahuja S, Donohoe K. Appropriate use criteria for ventilation-perfusion imaging in pulmonary embolism: summary and excerpts. *J Nucl Med* 2017;58:13N-15N.

118. 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;193:103-107.



119. 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;34:1119-1126.
120. 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;52:1508-1512.
121. Bajc M, Olsson B, Palmer J, Jonson B. Ventilation/perfusion SPECT for diagnostics of pulmonary embolism in clinical practice. *J Intern Med* 2008;264:379-387.
122. 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;298:2743-2753.
123. 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;246:941-946.
124. 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;331:259.
125. van Es J, Douma RA, Hezemans RE, Penaloza A, Motte S, Erkens PG, Durian MF, van Eck-Smit BL, Kamphuisen PW. Accuracy of X-ray with perfusion scan in young patients with suspected pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015;136:221-224.
126. 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;50:1987-1992.
127. 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;45:1501-1508.
128. Collart JP, Roelants V, Vanpee D, Lacrosse M, Trigaux JP, Delaunois L, Gillet JB, De CP, Vander BT. 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;23:1107-1113.
129. Kumar N, Xie K, Mar W, Anderson TM, Carney B, Mehta N, Machado R, Blend MJ, Lu Y. Software-based hybrid perfusion SPECT/CT provides diagnostic accuracy when other pulmonary embolism imaging is indeterminate. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:303-311.
130. Ling IT, Naqvi HA, Siew TK, Loh NK, Ryan GF. SPECT ventilation perfusion scanning with the addition of low-dose CT for the investigation of suspected pulmonary embolism. *Intern Med J* 2012;42:1257-1261.
131. Le Duc-Pennec A, Le Roux PY, Cornily JC, Jaffrelot M, Delluc A, de Saint-Martin L, Guillo P, Le Gal G, Salaun PY, Leroyer C. Diagnostic accuracy of single-photon emission tomography ventilation/perfusion lung scan in the diagnosis of pulmonary embolism. *Chest* 2012;141:381-387.
132. Simanek M, Koranda P. The benefit of personalized hybrid SPECT/CT pulmonary imaging. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016;6:215-222.
133. Qanadli SD, Hajjam ME, Mesurolle B, Barre O, Bruckert F, Joseph T, Mignon F, Vieillard-Baron A, Dubourg O, Lacombe P. Pulmonary embolism detection: prospective evaluation of dual-



section helical CT versus selective pulmonary arteriography in 157 patients. *Radiology* 2000;217:447-455.

134. Investigators P. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990;263:2753-2759.

135. Stein PD, Henry JW, Gottschalk A. Reassessment of pulmonary angiography for the diagnosis of pulmonary embolism: relation of interpreter agreement to the order of the involved pulmonary arterial branch. *Radiology* 1999;210:689-691.

136. 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;171:1085-1089.

137. 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;85:462-468.

138. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-based reperfusion treatment of pulmonary embolism. *Circulation* 2011;124:2139-2144.

139. 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 'IRMEP' study. *J Thromb Haemost* 2012;10:743-750.

140. 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; PIOPED III (Prospective Investigation of Pulmonary Embolism Diagnosis II) Investigators. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-443, W142-W143.

141. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1200-1208.

142. 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;101:2817-2822.

143. 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;13:616-621.

144. 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;21:180-183.

145. Kurnicka K, Lichodziejewska B, Golszek S, Dzikowska-Diduch O, Zdonczyk O, Kozłowska M, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Palczewski P, Grudzka K, Krupa M, Koc M, Pruszczyk P. Echocardiographic pattern of acute pulmonary embolism: analysis of 511 consecutive patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:907-913.

146. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijalkowska A, Kober J, Onisz K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzynska L. Disturbed right ventricular ejection pattern as a new Doppler echocardiographic sign of acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2002;90:507-511.



147. Casazza F, Bongarzone A, Capozzi A, Agostoni O. Regional right ventricular dysfunction in acute pulmonary embolism and right ventricular infarction. *Eur J Echocardiogr* 2005;6:11-4.
148. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski 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;7:553-560.
149. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barron M, Otero R, Nauffal D, Valle R, Monreal M, Yusen RD, Jimenez D; PROTECT and RIETE Investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014;12:1020-1027.
150. Platz E, Hassanein AH, Shah A, Goldhaber SZ, Solomon SD. Regional right ventricular strain pattern in patients with acute pulmonary embolism. *Echocardiography* 2012;29:464-470.
151. 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;22:1353-1359.
152. Dresden S, Mitchell P, Rahimi L, Leo M, Rubin-Smith J, Bibi S, White L, Langlois B, Sullivan A, Carmody K. Right ventricular dilatation on bedside echocardiography performed by emergency physicians aids in the diagnosis of pulmonary embolism. *Ann Emerg Med* 2014;63:16-24.
153. Casazza F, Becattini C, Guglielmelli E, Floriani I, Morrone V, Caponi C, Pizzorno L, Masotti L, Bongarzone A, Pignataro L. Prognostic significance of free-floating right heart thromboemboli in acute pulmonary embolism: results from the Italian Pulmonary Embolism Registry. *Thromb Haemost* 2014;111:53-57.
154. Mansencal N, Attias D, Caille V, Desperramons J, Guiader J, El Hajjam M, Lacombe P, Abi Nasr 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;21:240-245. 1
155. Torbicki A, Galie' N, Covezzoli A, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ; ICOPER Study Group. Right heart thrombi in pulmonary embolism: results from the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2245-2251.
156. 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;79:1433-1435.
157. Koc M, Kostrubiec M, Elikowski W, Meneveau N, Lankeit M, Grifoni S, Kuch- Wocial A, Petris A, Zaborska B, Stefanovic BS, Hugues T, Torbicki A, Konstantinides S, Pruszczyk P, RiHTER Investigators. Outcome of patients with right heart thrombi: the Right Heart Thrombi European Registry. *Eur Respir J* 2016;47:869-875.
158. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fernandez S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusen RD, Jimenez D. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017;151:409-416.
159. Barrios D, Rosa-Salazar V, Jimenez D, Morillo R, Muriel A, Del Toro J, Lopez-Jime'nezL, Farge-BancelD, YusenR, MonrealM; RIETE investigators. Right heart thrombi in pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016;48:13771385.
160. Guerin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Guegan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598605.





161. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Buller HR, Raskob GE. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983;98:891-899
162. Perrier A, Bounameaux H. Ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998;128:243-243.
163. 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;129:1044-1049.
164. 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;371:1343-13452.
165. Le Gal G, Righini M, Sanchez O, Roy PM, Baba-Ahmed M, Perriers 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;95:963-966.
166. Da Costa Rodrigues J, Alzuphar S, Combescure C, Le Gal G, Perrier A. Diagnostic characteristics of lower limb venous compression ultrasonography in suspected pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1765-1772.
167. Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018;13:567-574.
168. Rademaker J, Griesshaber V, Hidajat N, Oestmann JW, Felix R. Combined CT pulmonary angiography and venography for diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis: radiation dose. *J Thorac Imaging* 2001;16:297-299.
169. Kucher N, Luder CM, Dornhofer T, Windecker S, Meier B, Hess OM. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2003;24:366-376.
170. Lucassen W, Geersing GJ, Erkens PM, Reitsma JB, Moons KG, Buller H, van Weert HC. Clinical decision rules for excluding pulmonary embolism: a meta- analysis. *Ann Intern Med* 2011;155:448-460
171. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, Kramer MH, Kruip 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;295:172-179.
172. Musset D, Parent F, Meyer G, Maître S, Girard P, Leroyer C, Revel MP, Carette MF, Laurent M, Charbonnier B, Laurent F, Mal H, Nonent M, Lancar R, Grenier P, Simonneau G; Evaluation du Scanner Spirale dans l'Embolie Pulmonaire study group. Diagnostic strategy for patients with suspected pulmonary embolism: a prospective multicentre outcome study. *Lancet* 2002;360:1914-1920.
173. Kruip MJHA, Slob MJ, Schijen JHEM, van der Heul C, Buller 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;162:1631-1635.
174. 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;353:190-195.



175. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AWS, Buller HR, Zwinderman AH, Bossuyt PMM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304.
176. 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;140:589-602.
177. 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;7:406-412.
178. 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;378:41-48.
179. 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; PEITHO Investigators. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-1411.
180. 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:R103.
181. 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;29:1569-1577.
182. Doyen D, Castellani M, Mocerì P, Chiche O, Lazdunski R, Bertora D, Cerboni P, Chaussade C, Ferrari E. Patent foramen ovale and stroke in intermediate-risk pulmonary embolism. *Chest* 2014;146:967-973.
183. Goliszek S, Wisniewska M, Kurnicka K, Lichodziejewska B, Ciurzynski M, Kostrubiec M, Golebiowski M, Babiuch M, Paczynska M, Koc M, Palczewski P, Wyzgal A, Pruszczyk P. Patent foramen ovale increases the risk of acute ischemic stroke in patients with acute pulmonary embolism leading to right ventricular dysfunction. *Thromb Res* 2014;134:1052-1056.
184. 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;32:1657-1663.
185. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2015;128:747-759.e2.
186. Cote´ B, Jimenez D, Planquette B, Roche A, Marey J, Pastre J, Meyer G, Sanchez O. Prognostic value of right ventricular dilatation in patients with low-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2017;50:1701611.
187. George E, Kumamaru KK, Ghosh N, Gonzalez Quesada C, Wake N, Bedayat A, Dunne RM, Saboo SS, Khandelwal A, Hunsaker AR, Rybicki FJ, Gerhard-Herman M. Computed tomography and echocardiography in patients with acute pulmonary embolism: part 2: prognostic value. *J Thorac Imaging* 2014;29:W7-W12.



188. Etesamifard N, Shirani S, Jenab Y, Lotfi-Tokaldany M, Pourjafari M, Jalali A. Role of clinical and pulmonary computed tomography angiographic parameters in the prediction of short- and long-term mortality in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2016;11:405-413.
189. Aviram G, Soikher E, Bendet A, Shmueli H, Ziv-Baran T, Amitai Y, Friedensohn L, Berliner S, Meilik A, Topilsky Y. Prediction of mortality in pulmonary embolism based on left atrial volume measured on CT pulmonary angiography. *Chest* 2016;149:667-675.
190. Aviram G, Sirota-Cohen C, Steinvil A, Keren G, Banai S, Sosna J, Berliner S, Rogowski O. Automated volumetric analysis of four cardiac chambers in pulmonary embolism: a novel technology for fast risk stratification. *Thromb Haemost* 2012;108:384-393.
191. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Bastarrika G, Abro JA, Ravenel JG, Costello P, Goldhaber SZ. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:841-849.
192. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol* 2015;84:332-337.
193. Aviram G, Cohen D, Steinvil A, Shmueli H, Keren G, Banai S, Berliner S, Rogowski O. Significance of reflux of contrast medium into the inferior vena cava on computerized tomographic pulmonary angiogram. *Am J Cardiol* 2012;109:432-437.
194. Bajaj A, Saleeb M, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Hosur S. Prognostic value of troponins in acute nonmassive pulmonary embolism: a meta-analysis. *Heart Lung* 2015;44:327334.
195. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427-433.
196. Kaeberich A, Seeber V, Jimenez D, Kostrubiec M, Dellas C, Hasenfuss G, Giannitsis E, Pruszczyk P, Konstantinides S, Lankeit M. Age-adjusted high- sensitivity troponin T cut-off value for risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2015;45:1323-1331.
197. 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;31:1836-1844.
198. 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;160:294-300.
199. 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;28:224-229.
200. 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;55:2150-2157.
201. Dellas C, Lobo JL, Rivas A, Ballaz A, Portillo AK, Nieto R, Del Rey JM, Zamorano JL, Lankeit M, Jimenez D. Risk stratification of acute pulmonary embolism based on clinical parameters, H-FABP and multidetector CT. *Int J Cardiol* 2018;265:223-228.
202. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Shetty A, Kabak B, Hosur S. Risk stratification in acute pulmonary embolism with heart-type fatty acid-binding protein: a meta-analysis. *J Crit Care* 2015;30:1151.e1-7.



203. Henzler 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;39:919-926.
204. 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;178:425-430.
205. Kucher N, Goldhaber SZ. Cardiac biomarkers for risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;108:2191-2194.
206. Agterof MJ, Schutgens RE, Snijder RJ, Epping G, Peltenburg HG, Posthuma EF, Hardeman JA, van der GR, 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;8:12351241.
207. 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;43:16691677.
208. Vanni S, Viviani G, Baioni M, Pepe G, Nazerian P, Socci F, Bartolucci M, Bartolini M, Grifoni S. Prognostic value of plasma lactate levels among patients with acute pulmonary embolism: the thrombo-embolism lactate outcome study. *Ann Emerg Med* 2013;61:330-338.
209. Vanni S, Jimenez D, Nazerian P, Morello F, Parisi M, Daghini E, Pratesi M, Lopez R, Bedate P, Lobo JL, Jara-Palomares L, Portillo AK, Grifoni S. Short-term clinical outcome of normotensive patients with acute PE and high plasma lactate. *Thorax* 2015;70:333-338.
210. Vanni S, Nazerian P, Bova C, Bondi E, Morello F, Pepe G, Paladini B, Liedl G, Cangioli E, Grifoni S, Jimenez D. Comparison of clinical scores for identification of patients with pulmonary embolism at intermediate-high risk of adverse clinical outcome: the prognostic role of plasma lactate. *Intern Emerg Med* 2017;12:657-665.
211. Kostrubiec M, Plywaczewska M, Jimenez D, Lankeit M, Ciurzynski M, Konstantinides S, Pruszczyk P. The prognostic value of renal function in acute pulmonary embolism- a multi-centre cohort study. *Thromb Haemost* 2019;119:140-148.
212. Kostrubiec M, Labyk A, Pedowska-Wloszek J, Dzikowska-Diduch O, Wojciechowski A, Garlinska 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;98:1221-1228.
213. Zhou XY, Chen HL, Ni SS. Hyponatremia and short-term prognosis of patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;227:251-256.
214. Vuilleumier N, Simona A, Mean M, Limacher A, Lescuyer P, Gerstel E, Bounameaux H, Aujesky D, Righini M. Comparison of cardiac and non-cardiac biomarkers for risk stratification in elderly patients with non-massive pulmonary embolism. *PLoS One* 2016;11:e0155973.
215. Wyzgal A, Koc M, Pacho S, Bielecki M, Wawrzyniak R, Kostrubiec M, Ciurzynski M, Kurnicka K, Goliszek S, Paczynska M, Palczewski P, Pruszczyk P. Plasma copeptin for short term risk stratification in acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:563-568.
216. Hellenkamp K, Schwung J, Rossmann H, Kaeberich A, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M. Risk stratification of normotensive pulmonary embolism: prognostic impact of copeptin. *Eur Respir J* 2015;46:1701-1710.
217. Hellenkamp K, Pruszczyk P, Jimenez D, Wyzgal A, Barrios D, Ciurzynski M, Morillo R, Hobohm L, Keller K, Kurnicka K, Kostrubiec M, Wachter R, Hasenfuss G, Konstantinides S, Lankeit M.



Prognostic impact of copeptin in pulmonary embolism: a multicentre validation study. *Eur Respir J* 2018;51:1702037.

218. Jimenez D, Lobo JL, Fernandez-Golfin C, Portillo AK, Nieto R, Lankeit M, Konstantinides S, Prandoni P, Muriel A, Yusen RD; PROTECT Investigators. Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score. *Thromb Haemost* 2016;115:827-834.

219. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016;47:1170-1178.

220. Fernandez C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Fernandez-Golfin C, Yusen RD, Jimenez D. Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism. *Chest* 2015;148:211-218.

221. 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;44:694-703.

222. Dellas C, Tschepe 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;111:996-1003.

223. 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;102:73-80.

224. Committee TPS. 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;163:33-38.

225. 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;100:943-948.

226. 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;172:1041-1046.

227. Elias A, Mallett S, Daoud-Elias M, Poggi JN, Clarke M. Prognostic models in acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016;6:e010324.

228. Kohn CG, Mearns ES, Parker MW, Hernandez AV, Coleman CI. Prognostic accuracy of clinical prediction rules for early post-pulmonary embolism all-cause mortality: a bivariate meta-analysis. *Chest* 2015;147:1043-1062.

229. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, Gomez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Monreal M, Muriel A, Yusen RD; RIETE Investigators. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010;170:1383-1389.

230. 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;9:2115-2117.

231. Sam A, Sanchez D, Gomez V, Wagner C, Kopecna D, Zamarró C, Moores L, Aujesky D, Yusen R, Jimenez Castro D. The shock index and the simplified PESI for identification of low-risk patients with acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2011;37:762-766.



232. Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, Marin E, Aracil E, Sueiro A, Yusen RD; RIETE Investigators. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:983-991.
233. Becattini C, Cohen AT, Agnelli G, Howard L, Castejon B, Trujillo-Santos J, Monreal M, Perrier A, Yusen RD, Jiménez D. Risk stratification of patients with acute symptomatic pulmonary embolism based on presence or absence of lower extremity DVT: systematic review and Meta-analysis. *Chest* 2016;149:192-200.
234. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019;40:902-910.
235. Becattini C, Agnelli G, Lankeit M, Masotti L, Pruszczyk P, Casazza F, Vanni S, Nitti C, Kamphuisen P, Vedovati MC, De Natale MG, Konstantinides S. Acute pulmonary embolism: mortality prediction by the 2014 European Society of Cardiology risk stratification model. *Eur Respir J* 2016;48:780-786.
236. Messika J, Goutorbe P, Hajage D, Ricard JD. Severe pulmonary embolism managed with high-flow nasal cannula oxygen therapy. *Eur J Emerg Med* 2017;24:230-232.
237. Lacroix G, Pons F, D'Aranda E, Legodec J, Romanat PE, Goutorbe P. High-flow oxygen, a therapeutic bridge while awaiting thrombolysis in pulmonary embolism? *Am J Emerg Med* 2013;31:463.e1-2.
238. Mercat A, Diehl JL, Meyer G, Teboul JL, Sors H. Hemodynamic effects of fluid loading in acute massive pulmonary embolism. *Crit Care Med* 1999;27:540-544.
239. Green EM, Givertz MM. Management of acute right ventricular failure in the intensive care unit. *Curr Heart Fail Rep* 2012;9:228-235.
240. 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;60:132135.
241. Manier G, Castaing Y. Influence of cardiac output on oxygen exchange in acute pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:130-136.
242. 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;35:1948-1954.
243. Capellier G, Jacques T, Balvay P, Blasco G, Belle E, Barale F. Inhaled nitric oxide in patients with pulmonary embolism. *Intensive Care Med* 1997;23:1089-1092.
244. 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;184:1-5.
245. Summerfield DT, Desai H, Levitov A, Grooms DA, Marik PE. Inhaled nitric oxide as salvage therapy in massive pulmonary embolism: a case series. *Respir Care* 2012;57:444-448.
246. Bhat T, Neuman A, Tantary M, Bhat H, Glass D, Mannino W, Akhtar M, Bhat A, Teli S, Lafferty J. Inhaled nitric oxide in acute pulmonary embolism: a systematic review. *Rev Cardiovasc Med* 2015;16:1-8.
247. Corsi F, Lebreton G, Brechot N, Hekimian G, Nieszkowska A, Trouillet JL, Luyt CE, Leprince P, Chastre J, Combes A, Schmidt M. Life-threatening massive pulmonary embolism rescued by venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2017;21:76.



248. Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive pulmonary embolism: extracorporeal membrane oxygenation and surgical pulmonary embolectomy. *Semin Respir Crit Care Med* 2017;38:66-72.
249. Dolmatova EV, Moazzami K, Cocke TP, Elmann E, Vaidya P, Ng AF, Satya K, Narayan RL. Extracorporeal membrane oxygenation in massive pulmonary embolism. *Heart Lung* 2017;46:106-109.
250. Swol J, Buchwald D, Strauch J, Schildhauer TA. Extracorporeal life support (ECLS) for cardiopulmonary resuscitation (CPR) with pulmonary embolism in surgical patients - a case series. *Perfusion* 2016;31:54-59.
251. Yusuff HO, Zochios V, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in acute massive pulmonary embolism: a systematic review. *Perfusion* 2015;30:611-616.
252. Meneveau N, Guillon B, Planquette B, Piton G, Kimmoun A, Gaide-Chevronnay L, Aissaoui N, Neuschwander A, Zogheib E, Dupont H, Pili-Floury S, Ecarnot F, Schiele F, Deye N, de Prost N, Favory R, Girard P, Cristinar M, Ferre A, Meyer G, Capellier G, Sanchez O. Outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of high-risk pulmonary embolism: a multicentre series of 52 cases. *Eur Heart J* 2018;39:4196-4204.
253. Shokr M, Rashed A, Mostafa A, Mohamad T, Schreiber T, Elder M, Kaki A. Impella RP support and catheter-directed thrombolysis to treat right ventricular failure caused by pulmonary embolism in 2 patients. *Tex Heart Inst J* 2018;45:182-185.
254. Kumar Bhatia N, Dickert NW, Samady H, Babaliaros V. The use of hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2017;90:516-520.
255. Perkins GD, Olasveengen TM, Maconochie I, Soar J, Wyllie J, Greif R, Lockey A, Semeraro F, Van de Voorde P, Lott C, Monsieurs KG, Nolan JP; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation: 2017 update. *Resuscitation* 2018;123:43-50.
256. Soar J, Nolan JP, Bottiger BW, Perkins GD, Lott C, Carli P, Pellis T, Sandroni C, Skrifvars MB, Smith GB, Sunde K, Deakin CD; Adult advanced life support section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2015;95:100-147.
257. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GE, Alfonzo A, Bierens JJ, Brattebø G, Brugger H, Dunning J, Hunyadi-Anticevic S, Koster RW, Lockey DJ, Lott C, Paal P, Perkins GD, Sandroni C, Thies KC, Zideman DA, Nolan JP; Cardiac arrest in special circumstances section Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148-201.
258. Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. In-hospital mortality and successful weaning from venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 5,263 patients using a national inpatient database in Japan. *Crit Care* 2016;20:80.
259. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbuchel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-1393.
260. Agnelli G, Buller 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;369:799-808.
261. Buller HR, Prins MH, Lensin 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;366:1287-1297.

262. 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;44:994-1002.

263. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;9:CD001100.

264. Stein PD, Hull RD, Matta F, Yaekoub AY, Liang J. Incidence of thrombocytopenia in hospitalized patients with venous thromboembolism. *Am J Med* 2009;122:919-930.

265. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F; BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106:3049-3054.

266. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874-881.

267. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014;124:1968-1975.

268. 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;12:320-328.

269. Witt DM, Clark NP, Kaatz S, Schnurr T, Ansell JE. Guidance for the practical management of warfarin therapy in the treatment of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:187-205.

270. Carlquist JF, Anderson JL. Using pharmacogenetics in real time to guide warfarin initiation: a clinician update. *Circulation* 2011;124:2554-2559.

271. Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, DJ OK, Xia F, Verbrugge RR, Gage BF, Teagarden JR. Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MMWES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2804-2812.

272. Kheiri B, Abdalla A, Haykal T, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Meta-analysis of genotype-guided versus standard dosing of vitamin K antagonists. *Am J Cardiol* 2018;121:879-887.

273. Mearns ES, White CM, Kohn CG, Hawthorne J, Song JS, Meng J, Schein JR, Raut MK, Coleman CI. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression. *Thromb J* 2014;12:14.

274. Garcia DA, Witt DM, Hylek E, Wittkowsky AK, Nutescu EA, Jacobson A, Moll S, Merli GJ, Crowther M, Earl L, Becker RC, Oertel L, Jaffer A, Ansell JE; Anticoagulation Forum. Delivery of optimized anticoagulant therapy: consensus statement from the Anticoagulation Forum. *Ann Pharmacother* 2008;42:979-988.

275. Sharma P, Scotland G, Cruickshank M, Tassie E, Fraser C, Burton C, Croal B, Ramsay CR, Brazzelli M. Is self-monitoring an effective option for people receiving long-term vitamin K antagonist therapy? A systematic review and economic evaluation. *BMJ Open* 2015;5:e007758.





276. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira da Silva AM, Mogtader A, McDonough TJ. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-511.
277. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, Zonzin P, Zanuttini D, Barbaresi F, Agnelli G, Morpurgo M, Marini MG, Visani L. 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;20:520-526.
278. 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 3 months: multicenter double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Thromb Haemost* 2014;12:459-468.
279. 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:e82-e86.
280. 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;80:184-188.
281. Meneveau N, Seronde 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;129:1043-1050.
282. Marti C, John G, Konstantinides S, Combesure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605-614.
283. Chatterjee S, Chakraborty A, Weinberg I, Kadakia M, Wilensky RL, Sardar P, Kumbhani DJ, Mukherjee D, Jaff MR, Giri J. Thrombolysis for pulmonary embolism and risk of all-cause mortality, major bleeding, and intracranial hemorrhage: a meta-analysis. *JAMA* 2014;311:2414-2421.
284. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Rahimi F, Mehdipour M; MOPETT Investigators. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol* 2013;111:273-277.
285. 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;137:254-262.
286. 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;138:39-44
287. 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;101:557-562.
288. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G. Impact of thrombolytic therapy on the longterm outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1536-1544.



289. Galie` N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
290. Tafur AJ, Shamoun FE, Patel SI, Tafur D, Donna F, Murad MH. Catheter- directed treatment of pulmonary embolism: a systematic review and meta- analysis of modern literature. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23:821-829.
291. Kaymaz C, Akbal OY, Tanboga IH, Hakgor A, Yilmaz F, Ozturk S, Poci N, Turkday S, Ozdemir N, Konstantinides S. Ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis in high-risk and intermediate-high-risk pulmonary embolism: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 2018;16:179-189.
292. Bajaj NS, Kalra R, Arora P, Ather S, Guichard JL, Lancaster WJ, Patel N, Raman F, Arora G, Al Solaiman F, Clark DT III, Dell'Italia LJ, Leesar MA, Davies JE, McGiffin DC, Ahmed MI. Catheter-directed treatment for acute pulmonary embolism: systematic review and single-arm meta-analyses. *Int J Cardiol* 2016;225:128-139.
293. Kucher N, Boekstegers P, Muller OJ, Kupatt C, Beyer-Westendorf J, Heitzer T, Tebbe U, Horstkotte J, Muller R, Blessing E, Greif M, Lange P, Hoffmann RT, Werth S, Barmeyer A, Hartel D, Grunwald H, Empen K, Baumgartner I. Randomized, controlled trial of ultrasound-assisted catheter-directed thrombolysis for acute intermediate-risk pulmonary embolism. *Circulation* 2014;129:479-486.
294. Piazza G, Hohlfelder B, Jaff MR, Ouriel K, Engelhardt TC, Sterling KM, Jones NJ, Gurley JC, Bhatheja R, Kennedy RJ, Goswami N, Natarajan K, Rundback J, Sadiq IR, Liu SK, Bhalla N, Raja ML, Weinstock BS, Cynamon J, Elmasri FF, Garcia MJ, Kumar M, Ayerdi J, Soukas P, Kuo W, Liu PY, Goldhaber SZ. A prospective, single-arm, multicenter trial of ultrasound-facilitated, catheter-directed, low- dose fibrinolysis for acute massive and submassive pulmonary embolism: the SEATTLE II study. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1382-1392.
295. Tapson VF, Sterling K, Jones N, Elder M, Tripathy U, Brower J, Maholic RL, Ross CB, Natarajan K, Fong P, Greenspon L, Tamaddon H, Piracha AR, Engelhardt T, Katopodis J, Marques V, Sharp ASP, Piazza G, Goldhaber SZ. A randomized trial of the optimum duration of acoustic pulse thrombolysis procedure in acute intermediate-risk pulmonary embolism: the OPTALYSE PE trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1401-1410.
296. Kuo WT, Banerjee A, Kim PS, DeMarco FJ Jr, Levy JR, Facchini FR, Unver K, Bertini MJ, Sista AK, Hall MJ, Rosenberg JK, De Gregorio MA. Pulmonary Embolism Response to Fragmentation, Embolectomy, and Catheter Thrombolysis (PERFECT): initial results from a prospective multicenter Registry. *Chest* 2015;148:667-673.
297. Lee T, Itagaki S, Chiang YP, Egorova NN, Adams DH, Chikwe J. Survival and recurrence after acute pulmonary embolism treated with pulmonary embolectomy or thrombolysis in New York State, 1999 to 2013. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:10841090.e12.
298. Wu MY, Liu YC, Tseng YH, Chang YS, Lin PJ, Wu TI. Pulmonary embolectomy in high-risk acute pulmonary embolism: the effectiveness of a comprehensive therapeutic algorithm including extracorporeal life support. *Resuscitation* 2013;84:1365-1370.



299. Keeling WB, Sundt T, Leacche M, Okita Y, Binongo J, Lasajanak Y, Aklog L, Lattouf OM. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute pulmonary embolus: a multiinstitutional study. *Ann Thorac Surg* 2016;102:1498-1502.
300. Pasrija C, Kronfli A, Rouse M, Raithel M, Bittle GJ, Pousatis S, Ghoreishi M, Gammie JS, Griffith BP, Sanchez PG, Kon ZN. Outcomes after surgical pulmonary embolectomy for acute submassive and massive pulmonary embolism: a single-center experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018;155:1095-1106.e2.
301. Dudzinski DM, Piazza G. Multidisciplinary pulmonary embolism response teams. *Circulation* 2016;133:98-103.
302. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, Ennezat PV, Couturaud F, Elias A, Falvo N, Meneveau N, Quere I, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Seinturier C, Sevestre MA, Beregi JP, Tardy B, Lacroix P, Presles E, Leizorovicz A, Decousus H, Barral FG, Meyer G; PREPIC2 Study Group. Effect of a retrievable inferior vena cava filter plus anticoagulation vs anticoagulation alone on risk of recurrent pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:1627-1635.
303. PREPIC Study Group. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005;112:416-422.
304. 304. 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. *N Engl J Med* 1998;338:409-415.
305. Bikdeli B, Chatterjee S, Desai NR, Kirtane AJ, Desai MM, Bracken MB, Spencer FA, Monreal M, Goldhaber SZ, Krumholz HM. Inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1587-1597.
306. Jia Z, Wu A, Tam M, Spain J, McKinney JM, Wang W. Caval penetration by inferior vena cava filters: a systematic literature review of clinical significance and management. *Circulation* 2015;132:944-952.
307. 307. Durack JC, Westphalen AC, Kekulawela S, Bhanu SB, Avrin DE, Gordon RL, Kerlan RK. Perforation of the IVC: rule rather than exception after longer indwelling times for the Gunther Tulip and Celect retrievable filters. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:299-308.
308. Angel LF, Tapon V, Galgon RE, Restrepo MI, Kaufman J. Systematic review of the use of retrievable inferior vena cava filters. *J Vasc Interv Radiol* 2011;22:1522-1530.e3.
309. Buller 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;140:867-873.
310. Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, Prins MH, Raskob G, vdB-S, AECariou, R Leeuwenkamp, O Lensing AW. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003;349:1695-1702.
311. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD001100.
312. 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;129:764-772.



313. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwobo L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
314. 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;361:2342-2352.
315. Brandjes DP, Heijboer H, Buller HR, de RM, 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;327:1485-1489.
316. 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;322:1260-1264.
317. 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, Kruip MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV; Hestia Study Investigators. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500-1507.
318. den Exter PL, Zondag W, Klok FA, Brouwer RE, Dolsma J, Eijsvogel M, Faber LM, van GM, Grootenboers MJ, Heller-Baan R, Hovens MM, Jonkers GJ, van Kralingen KW, Melissant CF, Peltenburg H, Post JP, Van De Ree MA, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV; Vesta Study Investigators. Efficacy and safety of outpatient treatment based on the Hestia clinical decision rule with or without NT-proBNP testing in patients with acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:998-1006.
319. Barco S, Schmidtmann I, Ageno W, Bauersachs RM, Becattini C, Bernardi E, Beyer-Westendorf J, Bonacchini L, Brachmann J, Christ M, Czihal M, Duerschmied D, Empen K, Espinola-Klein C, Ficker J, Fonseca C, Genth-Zotz S, Jimenez D, Harjola VP, Held M, Iogna Prat L, Lange TJ, Manolis A, Meyer A, Mustonen P, Rauch-Kroehner U, Ruiz-Artacho P, Schellong S, Schwaiblmair M, Stahrenberg R, Westerweel PE, Wild PS, Konstantinides SV, Lankeit M; HoT-PE Investigators. Early discharge and home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban: an international multicentre single-arm clinical trial. *Eur Heart J*; doi: 10.1093/eurheartj/ehz367. Published online ahead of print 23 May 2019.
320. 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;44:490-502.
321. Pierre-Justin G, Pierard LA. Management of mobile right heart thrombi: a prospective series. *Int J Cardiol* 2005;99:381-388.
322. Ferrari E, Benhamou M, Berthier F, Baudouy M. Mobile thrombi of the right heart in pulmonary embolism: delayed disappearance after thrombolytic treatment. *Chest* 2005;127:1051-1053.
323. Righini M, Aujesky D, Roy PM, Cornuz J, de Moerloose 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;164:2483-2487.
324. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284.
325. Perrier A, Miron MJ, Desmarais S, de MP, 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;160:512-516.

326. 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; Consensus Group. Controversies in diagnosis of pulmonary embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:140-149.

327. Roy PM, Moumneh T, Penaloza A, Sanchez O. Outpatient management of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2017;155:92-100.

328. Otero R, Uresandi F, Jimenez D, Cabezudo MA, Oribe M, Nauffal D, Conget F, Rodriguez C, Cayuela A. Home treatment in pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:e1-e5.

329. Torbicki A. Assessing the severity of acute pulmonary embolism: back to the future? *Eur Heart J* 2019;40:911-913.

330. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellant P, Parent F, Salaun PY, Bressollette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Gue'gan M, Bosson JL, Laporte S, Leroyer C, De'coussus H, Meyer G, Mottier D; PADIS-PE Investigators. Six months vs extended oral anticoagulation after a first episode of pulmonary embolism: the PADIS-PE randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:31-40.

331. 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;139:19-25.

332. Murin S, Romano PS, White RH. Comparison of outcomes after hospitalization for deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2002;88:407-414.

333. Carrier M, Le GG, Wells PS, Rodger MA. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;152:578-589.

334. 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;147:766-774.

335. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson JJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334:674.

336. 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. *N Engl J Med* 1999;340:901-907; Erratum *N Engl J Med* 1999;341:298].

337. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars 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;332:1661-1665

338. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA; Subcommittees on Control of Anticoagulation, and Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1480-1483.

339. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller 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;18:3078-3083.

340. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-526.

341. 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;170:1710-1716.

342. Devreese KMJ, Ortel TL, Pengo V, de Laat B' Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2018;16:809-813.

343. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, Righini M, Mismetti P, Kearon C, Meyer G, Elias A, Ramsay T, Ortel TL, Huisman MV, Kovacs MJ; REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017;356:j1065.

344. Ensor J, Riley RD, Moore D, Snell KI, Bayliss S, Fitzmaurice D. Systematic review of prognostic models for recurrent venous thromboembolism (VTE) post-treatment of first unprovoked VTE. *BMJ Open* 2016;6:e011190.

345. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:893-900.

346. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA. Editor's Choice - efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:565-575.

347. Boutitie F, Pinede L, Schulman S, Agnelli G, Raskob G, Julian J, Hirsh J, Kearon C. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *BMJ* 2011;342:d3036.

348. Helmert S, Marten S, Mizera H, Reitter A, Sahin K, Tittl L, Beyer-Westendorf J. Effectiveness and safety of apixaban therapy in daily-care patients with atrial fibrillation: results from the Dresden NOAC Registry. *J Thromb Thrombolysis* 2017;44:169-178.

349. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, Michalski F, Kohler C, Werth S, Sahin K, Tittl L, Hansel U, Weiss N. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014;124:955-962.

350. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Kvanne AM, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:709-718.

351. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller 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, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.

352. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van



Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211-1222.

353. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699-708.

354. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Jose SP, Hoxha A, Ruffatti A, Andreoli L, Tincani A, Cenci C, Prisco D, Fierro T, Gresele P, Cafolla A, De Micheli V, Ghirarduzzi A, Toso A, Falanga A, Martinelli I, Testa S, Barcellona D, Gerosa M, Banzato A. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365-1371.

355. 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;367:1979-1987.

356. 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;366:1959-1967.

357. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, Holy M, Pawlaczyk- Gabriel K, Dzapina A, Sokurenko GY, Didenko YP, Andrei LD, Lessiani G, Visona A; SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of recurrent venous thromboembolism: the Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 2015;132:1891-1897.

358. Schulman S, Granqvist S, Holmström M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, Eklund SG, Nordlander S, Larfars 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;336:393-398.

359. Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 1998;104:332-338.

360. Lee AY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, Khorana AA. Tinzaparin vs warfarin for treatment of acute venous thromboembolism in patients with active cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:677-686.

361. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006;12:389-396.

362. 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 versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153.

363. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, Lorcerie B, Gruel Y, Solal-Celigny P, Le Maignan C, Extra JM, Cottu P, Farge D. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002;162:1729-1735.

364. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, Wong T, Cook R, Solymoss S, Poon MC, Raskob G. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119:1062-1072.



365. Posch F, Konigsbrugge O, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a network meta-analysis comparing efficacy and safety of anticoagulants. *Thromb Res* 2015;136:582-589.
366. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, Grosso MA, Kakkar AK, Kovacs MJ, Mercuri MF, Meyer G, Segers A, Shi M, Wang TF, Yeo E, Zhang G, Zwicker JI, Weitz JI, Büller HR; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
367. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, Hale D, Dunn JA, Lyman GH, Hutchinson C, MacCallum P, Kakkar A, Hobbs FDR, Petrou S, Dale J, Poole CJ, Maraveyas A, Levine M. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.
368. 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;126:448-454.
369. Jara-Palomares L, Solier-Lopez A, Elias-Hernandez T, Asensio-Cruz M, Blasco-Esquivas I, Marin-Barrera L, de la Borbolla-Artacho MR, Praena-Fernandez JM, Montero-Romero E, Navarro-Herrero S, Serrano-Gotarredona MP, Sanchez-Diaz JM, Palacios C, Otero R. Tinzaparin in cancer associated thrombosis beyond 6 months: TICAT study. *Thromb Res* 2017;157:90-96.
370. Francis CW, Kessler CM, Goldhaber SZ, Kovacs MJ, Monreal M, Huisman MV, Bergqvist D, Turpie AG, Ortel TL, Spyropoulos AC, Pabinger I, Kakkar AK. Treatment of venous thromboembolism in cancer patients with dalteparin for up to 12 months: the DALTECAN study. *J Thromb Haemost* 2015;13: 1028-1035.
371. van Es N, Le Gal G, Otten HM, Robin P, Piccioli A, Lecumberri R, Jara-Palomares L, Religa P, Rieu V, Rondina M, Beckers MM, Prandoni P, Salaun PY, Di Nisio M, Bossuyt PM, Buller HR, Carrier M. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2017;167:410-417.
372. Carrier M, Lazo-Langner A, Shivakumar S, Tagalakis V, Zarychanski R, Solymoss S, Routhier N, Douketis J, Danovitch K, Lee AY, Le GG, Wells PS, Corsi DJ, Ramsay T, Coyle D, Chagnon I, Kassam Z, Tao H, Rodger MA. Screening for occult cancer in unprovoked venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2015;373:697-704.
373. Robin P, Le Roux PY, Planquette B, Accassat S, Roy PM, Couturaud F, Ghazzar N, Prevot-Bitot N, Couturier O, Delluc A, Sanchez O, Tardy B, Le Gal G, Salaun PY; NVTEP study group. Limited screening with versus without (18)Ffluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17:193-199.
374. Farge D, Bounameaux H, Brenner B, Cajfinger F, Debourdeau P, Khorana AA, Pabinger I, Solymoss S, Douketis J, Kakkar A. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2016;17:e452-e466.
375. 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:vi85-vi92.





376. 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;29:2405-2409.
377. 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;125:518-522.
378. Napolitano M, Saccullo G, Malato A, Sprini D, Ageno W, Imberti D, Mascheroni D, Bucherini E, Gallucci P, D'Alessio A, Prantero T, Spadaro P, Rotondo S, Di Micco P, Oriana V, Urbano O, Recchia F, Ghirarduzzi A, Lo Coco L, Mancuso S, Casuccio A, Rini GB, Siragusa S. Optimal duration of low molecular weight heparin for the treatment of cancer-related deep vein thrombosis: the Cancer-DACUS Study. *J Clin Oncol* 2014;32:3607-3612.
379. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010;116:1302-1309.
380. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or post-partum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
381. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. *Br J Haematol* 2012;156:366-373.
382. Henriksson P, Westerlund E, Wallen 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.
383. Sultan AA, West J, Grainge MJ, Riley RD, Tata LJ, Stephansson O, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Ludvigsson JF. Development and validation of risk prediction model for venous thromboembolism in postpartum women: multinational cohort study. *BMJ* 2016;355:i6253.
384. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomstrom-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, Jung B, Johnson MR, Kintscher U, Kranke P, Lang IM, Morais J, Pieper PG, Presbitero P, Price S, Rosano GMC, Seeland U, Simoncini T, Swan L, Warnes CA; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018;39:3165-3241.
385. Sheen JJ, Haramati LB, Natenzon A, Ma H, Tropper P, Bader AS, Freeman LM, Bernstein PS, Moadel RM. Performance of low-dose perfusion scintigraphy and CT pulmonary angiography for pulmonary embolism in pregnancy. *Chest* 2018;153:152-160.
386. van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, Leeftang MM, Nijkeuter M, Middeldorp S. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;1:CD011053.
387. Hamilton EJ, Green AQ, Cook JA, Nash H. Investigating for pulmonary embolism in pregnancy: Five year retrospective review of referrals to the acute medical unit of a large teaching hospital. *Acute Med* 2016;15:58-62.
388. Righini M, Robert-Ebadi H, Elias A, Sanchez O, Le Moigne E, Schmidt J, Le Gall C, Cornuz J, Aujesky D, Roy PM, Chauleur C, Rutschmann OT, Poletti PA, Le Gal G; CT-PE-Pregnancy Group. Diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: a multicenter prospective management outcome study. *Ann Intern Med* 2018;169:766-773.
389. Murphy N, Broadhurst DI, Khashan AS, Gilligan O, Kenny LC, O'Donoghue K. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study. *BJOG* 2015;122:395-400.



390. Ercan S, Ozkan S, Yucel N, Orcun A. Establishing reference intervals for D- dimer to trimesters. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:983-987.
391. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, Ni Ainle F, van Bommel T, Bertoletti L, Couturaud F, van Dooren YPA, Elias A, Faber LM, Hofstee HMA, van der Hulle T, Kruip M, Maignan M, Mairuhu ATA, Middeldorp S, Nijkeuter M, Roy PM, Sanchez O, Schmidt J, Ten Wolde M, Klok FA, Huisman MV; Artemis Study Investigators. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2019;380:1139-1149.
392. Mitchell DP, Rowan M, Loughman E, Ridge CA, MacMahon PJ. Contrast monitoring techniques in CT pulmonary angiography: an important and underappreciated contributor to breast dose. *Eur J Radiol* 2017;86:184-189.
393. Shahir K, McCrea JM, Lozano LA, Goodman LR. Reduced z-axis technique for CT pulmonary angiography in pregnancy—validation for practical use and dose reduction. *Emerg Radiol* 2015;22:651-656.
394. Perisinakis K, Seimenis I, Tzedakis A, Damilakis J. Perfusion scintigraphy versus 256-slice CT angiography in pregnant patients suspected of pulmonary embolism: comparison of radiation risks. *J Nucl Med* 2014;55:1273-1280.
395. Astani SA, Davis LC, Harkness BA, Supanich MP, Dalal I. Detection of pulmonary embolism during pregnancy: comparing radiation doses of CTPA and pulmonary scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2014;35:704-711.
396. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. *Thromb Haemost* 2009;101:428-438.
397. Bajc M, Neilly JB, Miniati M, Schuemichen C, Meignan M, Jonson B; EANM Committee. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy : Part 1. Pulmonary imaging with ventilation/perfusion single photon emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1356-1370.
398. Nijkeuter M, Geleijns J, De Roos A, Meinders AE, Huisman MV. Diagnosing pulmonary embolism in pregnancy: rationalizing fetal radiation exposure in radiological procedures. *J Thromb Haemost* 2004;2:1857-1858.
399. Tromeur C, van der Pol LM, Klok FA, Couturaud F, Huisman MV. Pitfalls in the diagnostic management of pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res* 2017;151:S86-S91.
400. 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;61:189-196.
401. Schembri GP, Miller AE, Smart R. Radiation dosimetry and safety issues in the investigation of pulmonary embolism. *Semin Nucl Med* 2010;40:442-454.
402. Ramsay R, Byrd L, Tower C, James J, Prescott M, Thachil J. The problem of pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Br J Haematol* 2015;170:727-728.
403. Bourjeily G, Khalil H, Raker C, Martin S, Auger P, Chalhoub M, Larson L, Miller M. Outcomes of negative multidetector computed tomography with pulmonary angiography in pregnant women suspected of pulmonary embolism. *Lung* 2012;190:105-111.
404. 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;162:1170-1175.
405. Siegel Y, Kuker R, Banks J, Danton G. CT pulmonary angiogram quality comparison between early and later pregnancy. *Emerg Radiol* 2017;24:635-640.



406. Armstrong L, Gleeson F, Mackillop L, Mutch S, Beale A. Survey of UK imaging practice for the investigation of pulmonary embolism in pregnancy. *Clin Radiol* 2017;72:696-701.
407. Bajc M, Olsson B, Gottsater A, Hindorf C, Jogi J. V/P SPECT as a diagnostic tool for pregnant women with suspected pulmonary embolism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1325-1330.
408. 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;11:270-281.
409. 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:e691S-e736S.
410. 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;106:401-407.
411. Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, Milner M, Sullivan AO, White B, O'Donnell J. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008;19:689-692.
412. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J Haematol* 2006;133:19-34.
413. Harenberg J. Is laboratory monitoring of low-molecular-weight heparin therapy necessary? Yes. *J Thromb Haemost* 2004;2:547-550.
414. Greer I, Hunt BJ. Low molecular weight heparin in pregnancy: current issues. *Br J Haematol* 2005;128:593-601.
415. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, Laitinen L, Tiitinen A, Kaaja R. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. *Thromb Res* 2016;143:122-126.
416. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350:1914-1915.
417. Cohen H, Arachchilage DR, Middeldorp S, Beyer-Westendorf J, Abdul-Kadir R. Management of direct oral anticoagulants in women of childbearing potential: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2016;14:1673-1676.
418. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Taskforce SV. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. *Anesth Analg* 2018;126:928-944.
419. Leffert LR, Dubois HM, Butwick AJ, Carvalho B, Houle TT, Landau R. Neuraxial anesthesia in obstetric patients receiving thromboprophylaxis with unfractionated or low-molecular-weight heparin: a systematic review of spinal epidural hematoma. *Anesth Analg* 2017;125:223-231.
420. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM; European Society of Anaesthesiology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999-1015.
421. Martillotti G, Boehlen F, Robert-Ebadi H, Jastrow N, Righini M, Blondon M. Treatment options for severe pulmonary embolism during pregnancy and the postpartum period: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2017;15:1942-1950.



422. Fitzpatrick KE, Tuffnell D, Kurinczuk JJ, Knight M. Incidence, risk factors, management and outcomes of amniotic-fluid embolism: a population-based cohort and nested case-control study. *BJOG* 2016;123:100-109.
423. Society for Maternal-Fetal Medicine; Pacheco LD, Saade G, Hankins GD, Clark SL. Amniotic fluid embolism: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:B16-B24.
424. Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, Hankins GD, D'Alton ME, Foley M, Pacheco LD, Vadhera RB, Herlihy JP, Berkowitz RL, Belfort MA. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:408-412.
425. Fong A, Chau CT, Pan D, Ogunyemi DA. Amniotic fluid embolism: antepartum, intrapartum and demographic factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:793-798.
426. McDonnell N, Knight M, Peek MJ, Ellwood D, Homer CS, McLintock C, Vaughan G, Pollock W, Li Z, Javid N, Sullivan E; the Australasian Maternity Outcomes Surveillance System (AMOSS). Amniotic fluid embolism: an Australian-New Zealand population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015;15:352.
427. den Exter PL, Van EJ, Kroft LJ, Erkens PM, Douma RA, Mos IC, Jonkers G, Hovens MM, Durian MF, ten CH, Beenen LF, Kamphuisen PW, Huisman MV. Thromboembolic resolution assessed by CT pulmonary angiography after treatment for acute pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2015;114:26-34.
428. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. *Blood Rev* 2014;28:221-226.
429. Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prevalence and potential determinants of exertional dyspnea after acute pulmonary embolism. *Respir Med* 2010;104:1744-1749.
430. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136:1202-1210.
431. 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;130:172-175.
432. 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;8:1248-1255.
433. Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline JA. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *Eur Heart J* 2007;28:2517-2524.
434. Meneveau N, Ider O, Seronde MF, Chopard R, Davani S, Bernard Y, Schiele F. Long-term prognostic value of residual pulmonary vascular obstruction at discharge in patients with intermediate- to high-risk pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2013;34:693-701.
435. Kahn SR, Hirsch AM, Akaberi A, Hernandez P, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solymoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Geerts WH, Aaron SD, Granton JT. Functional and exercise limitations after a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE prospective cohort study. *Chest* 2017;151:1058-1068.



436. Kahn SR, Akaberi A, Granton JT, Anderson DR, Wells PS, Rodger MA, Solymoss S, Kovacs MJ, Rudski L, Shimony A, Dennie C, Rush C, Hernandez P, Aaron SD, Hirsch AM. Quality of life, dyspnea, and functional exercise capacity following a first episode of pulmonary embolism: results of the ELOPE cohort study. *Am J Med* 2017;130:990.e9-990.e21.
437. Albaghdadi MS, Dudzinski DM, Giordano N, Kabrhel C, Ghoshhajra B, Jaff MR, Weinberg I, Baggish A. Cardiopulmonary exercise testing in patients following massive and submassive pulmonary embolism. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e006841.
438. Konstantinides SV, Barco S, Rosenkranz S, Lankeit M, Held M, Gerhardt F, Bruch L, Ewert R, Faehling M, Freise J, Ghofrani HA, Grunig E, Halank M, Heydenreich N, Hoepfer MM, Leuchte HH, Mayer E, Meyer FJ, Neurohr C, Opitz C, Pinto A, Seyfarth HJ, Wachter R, Zapf B, Wilkens H, Binder H, Wild PS. Late outcomes after acute pulmonary embolism: rationale and design of FOCUS, a prospective observational multicenter cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2016;42:600-609.
439. Simonneau G, Hoepfer MM. Evaluation of the incidence of rare diseases: difficulties and uncertainties, the example of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017;49:1602522.
440. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Pruszczyk P, Mairuhu AT, Huisman MV, Klok FA. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J* 2017;49:1601792.
441. Coquoz N, Weilenmann D, Stolz D, Popov V, Azzola A, Fellrath JM, Stricker H, Pagnamenta A, Ott S, Ulrich S, Gyorik S, Pasquier J, Aubert JD. Multicentre observational screening survey for the detection of CTEPH following pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2018;51:1702505.
442. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, Schafers HJ, Guth S, Wiedenroth CB, Weingard B, Huscher D, Pittrow D, Cebotari S, Hoepfer MM, Mayer E, Olsson KM. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol* 2018;107:548-553.
443. Dorfmueller P, Gunther S, Ghigna MR, Thomas de Montpreville V, Boulate D, Paul JF, Jais X, Decante B, Simonneau G, Darteville P, Humbert M, Fadel E, Mercier O. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J* 2014;44:1275-1288.
444. Azarian R, Wartski M, Collignon MA, Parent F, Herve P, Sors H, Simonneau G. Lung perfusion scans and hemodynamics in acute and chronic pulmonary embolism. *J Nucl Med* 1997;38:980-983.
445. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Porada A, Wojciak S, Sobkowicz B, Wrabec K. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest* 2001;119:818-823.
446. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-158.
447. 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, Hoepfer MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-1981.
448. Lang IM, Simonneau G, Pepke-Zaba JW, Mayer E, Ambroz D, Blanco I, Torbicki A, Mellekjaer S, Yaici A, Delcroix M. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A case- control study. *Thromb Haemost* 2013;110:83-91.



449. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schafers 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;33:325-331.
450. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, Vliegen HW, Pruszczyk P, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2016;14:121-128.
451. Klok FA, Surie S, Kempf T, Eikenboom J, van Straalen JP, van Kralingen KW, van Dijk AP, Vliegen HW, Bresser P, Wollert KC, Huisman MV. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128:21-26.
452. Klok FA, Tesche C, Rappold L, Dellas C, Hasenfuss G, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. External validation of a simple non-invasive algorithm to rule out chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2015;135:796-801.
453. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41:985-990.
454. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, Berman M, Treacy CM, Cannon JE, Toshner M, Dunning JJ, Ng C, Tsui SS, Sheares KK. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J* 2014;44:1635-1645.
455. 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;48:680-684.
456. Fang W, Ni XH, He JG, Liu ZH, Xiong CM, He ZX. Value of radionuclide lung scintigraphy in the diagnosis and quantitative analysis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension [article in Chinese]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2008;36:7-10.
457. Ley S, Ley-Zaporozhan J, Pitton MB, Schneider J, Wirth GM, Mayer E, Duber 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;22:607-616.
458. Fukuda T, Ogo T, Nakanishi N, Ueda J, Sanda Y, Morita Y, Sugiyama M, Fukui S, Tsuji A, Naito H. Evaluation of organized thrombus in distal pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using conebeam computed tomography. *Jpn J Radiol* 2016;34:423-431.
459. Shure D, Gregoratos G, Moser KM. Fiberoptic angioscopy: role in the diagnosis of chronic pulmonary arterial obstruction. *Ann Intern Med* 1985;103: 844-850.
460. 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;378:1379-1387.
461. Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26:160111.
462. 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;141:702-710.



463. 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;94:97-103; discussion 103.
464. Jenkins D, Mayer E, Sreaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev* 2012;21:32-39.
465. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Mellekjaer S, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Jais X, Ambroz D, Treacy C, Morsolini M, Jenkins D, Lindner J, Darteville P, Mayer E, Simonneau G. Long-term outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *Circulation* 2016;133:859-871.
466. Cannon JE, Su L, Kiely DG, Page K, Toshner M, Swietlik E, Treacy C, Ponnaberanam A, Condliffe R, Sheares K, Taboada D, Dunning J, Tsui S, Ng C, Gopalan D, Sreaton N, Elliot C, Gibbs S, Howard L, Corris P, Lordan J, Johnson M, Peacock A, MacKenzie-Ross R, Schreiber B, Coghlan G, Dimopoulos K, Wort SJ, Gaine S, Moledina S, Jenkins DP, Pepke-Zaba J. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary endarterectomy: results from the United Kingdom National Cohort. *Circulation* 2016;133:1761-1771.
467. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, Sugimura K, Fukumoto Y, Emoto N, Yamada N, Yao A, Ando M, Ogino H, Tanabe N, Tsujino I, Hanaoka M, Minatoya K, Ito H, Matsubara H. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e004029.
468. Collaud S, Brenot P, Mercier O, Fadel E. Rescue balloon pulmonary angioplasty for early failure of pulmonary endarterectomy: the earlier the better? *Int J Cardiol* 2016;222:39-40.
469. 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;369:319-329.
470. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, Fedullo P, Howard LS, Jais X, Jenkins DP, Jing ZC, Madani MM, Martin N, Mayer E, Papadakis K, Richard D, Kim NH; MERIT study investigators. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med* 2017;5:785-794.
471. 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;52:2127-2134.
472. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, van Steenwijk RP, Kloek JJ, Tepaske R, Bonta PI, Bresser P. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:763-771.
473. Al-Mallah MH, Farah I, Al-Madani W, Bdeir B, Al Habib S, Bigelow ML, Murad MH, Ferwana M. The impact of nurse-led clinics on the mortality and morbidity of patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs* 2016;31:89-95.
474. Martinez-Gonzalez NA, Tandjung R, Djalali S, Huber-Geismann F, Markun S, Rosemann T. Effects of physician-nurse substitution on clinical parameters: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e89181.



475. Massimi A, De Vito C, Brufola I, Corsaro A, Marzuillo C, Migliara G, Rega ML, Ricciardi W, Villari P, Damiani G. Are community-based nurseled self- management support interventions effective in chronic patients? Results of a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0173617.
476. Ivarsson B, Radegran G, Hesselstrand R, Kjellstrom B. Coping, social support and information in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 2-year retrospective cohort study. *SAGE Open Med* 2018;6:2050312117749159.
477. 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:D92-D99.
478. Barco S, Russo M, Vicaut E, Becattini C, Bertoletti L, Beyer-Westendorf J, Bouvaist H, Couturaud F, Danays T, Dellas C, Duerschmied D, Empen K, Ferrari E, Galie N, Jimenez D, Klok FA, Kostrubiec M, Kozak M, Kupatt C, Lang IM, Lankeit M, Meneveau N, Palazzini M, Pruszczyk P, Rugolotto M, Salvi A, Sanchez O, Schellong S, Sobkowicz B, Meyer G, Konstantinides SV. Incomplete echocardiographic recovery at 6 months predicts long-term sequelae after intermediate-risk pulmonary embolism. A post-hoc analysis of the Pulmonary Embolism Thrombolysis (PEITHO) trial. *Clin Res Cardiol*;doi: 10.1007/s00392- 018-1405-1.





## **2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): supplementary data**

**The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)**

**Authors/Task Force Members:** Stavros V. Konstantinides\* (Chairperson) (Germany/Greece), Guy Meyer\* (Co-Chairperson) (France), Cecilia Becattini (Italy), Héctor Bueno (Spain), Geert-Jan Geersing (Netherlands), Veli-Pekka Harjola (Finland), Menno V. Huisman (Netherlands), Marc Humbert<sup>1</sup> (France), Catriona Sian Jennings (United Kingdom), David Jiménez (Spain), Nils Kucher (Switzerland), Irene Marthe Lang (Austria), Mareike Lankeit (Germany), Roberto Lorusso (Netherlands), Lucia Mazzolai (Switzerland), Nicolas Meneveau (France), Fionnuala Ní Áinle (Ireland), Paolo Prandoni (Italy), Piotr Pruszczyk (Poland),

**Руководство 2019 года по диагностике и лечению острой эмболии легочной артерии. Разработано совместно с Европейским респираторным обществом: дополнительные данные**

## Содержание

<b>1. Дополнительные таблицы и рисунки</b>	
<i>Дополнительная таблица 1.</i> Критерии клинического прогнозирования Wells при ТЭЛА	2
<i>Дополнительная таблица 2.</i> Признаки ранее существовавшей хронической легочной гипертензии после ТЭЛА	2
<i>Дополнительная таблица 3.</i> Прогностическая ценность и пороговые уровни параметров визуализационных тестов	3
<i>Дополнительная таблица 4.</i> Шкалы расширенной стратификации риска	4
<i>Дополнительная таблица 5.</i> Низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс	4
<i>Дополнительная таблица 6.</i> Оральные антикоагулянты, не антагонисты витамина К	5
<i>Дополнительная таблица 7.</i> Регулирование дозы нефракционированного гепарина	6
<i>Дополнительная таблица 8.</i> Исследования НОАК при венозной тромбоэмболии	6
<i>Дополнительная таблица 9.</i> Лечение ТЭЛА в специфических клинических ситуациях	7
<i>Дополнительная таблица 10.</i> Мета-анализ исследований по тромболизису при ТЭЛА	10
<i>Дополнительная таблица 11.</i> Чрескожное катетер-направленное лечение	10
<i>Дополнительная таблица 12.</i> Критерии исключения Hestia для амбулаторного лечения	11
<i>Дополнительная таблица 13.</i> Валидированные модели прогнозирования для количественной оценки риска рецидивирующей венозной тромбоэмболии	11
<i>Дополнительная таблица 14.</i> Модели прогнозирования количественной оценки риска кровотечения	12
<i>Дополнительная таблица 15.</i> Исследования по расширенной антикоагулянтной терапии	13
<i>Дополнительная таблица 16.</i> Оценка степени тяжести одышки	14
<i>Дополнительная таблица 17.</i> Эхокардиографическая вероятность легочной гипертензии	14
<i>Дополнительная таблица 18.</i> Эхокардиографические признаки легочной гипертензии	15
<i>Дополнительный рисунок 1.</i> Неотложная помощь пациентам с подозреваемой ТЭЛА	15
<b>2. Нетромботическая легочная эмболия (раздел 11 в полном тексте)</b>	16
2.1. Септическая эмболия	16
2.2. Легочная эмболия инородными телами	16
2.3. Жировая эмболия	16
2.4. Воздушная эмболия	17
2.5. Эмболия при онкологических заболеваниях	17
<b>3. Список литературы</b>	18

## 1. Дополнительные таблицы и рисунки

Дополнительная таблица 1. Критерии клинического прогнозирования Wells при ТЭЛА

Признак	Клиническое решение в зависимости от количества баллов	
	Оригинальная версия [1]	Упрощенная версия [2]
Перенесенная ТЭЛА или ТГВ	1.5	1
ЧСС $\geq 100$ /мин	1.5	1
Операция или мобилизация в течение последних 4-х недель	1.5	1
Кровохарканье	2	1
Активное онкологическое заболевание	2	1
Клинические признаки ТГВ	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1
<b>Клиническая вероятность</b>		
<i>Трехуровневая оценка</i>		
Низкая	0-1	-
Промежуточная	2-6	-
Высокая	$\geq 7$	-
<i>Двухуровневая оценка</i>		
Маловероятная ТЭЛА	0-4	0-1
Вероятная ТЭЛА	$\geq 5$	$\geq 2$

Дополнительная таблица 2. Признаки ранее существовавшей хронической легочной гипертензии после ТЭЛА

<b>Прямые сосудистые признаки</b>
Эксцентричные дефекты, прилипшие к стенке, которые могут кальцинироваться; отличается от дефектов центрального наполнения в расширенном просвете, которые являются специфичными признаками острой ТЭЛА;
Резкое сужение и обрыв сосудистого просвета;
Полная окклюзия и мешотчатые дефекты;
Нерегулярность интимы;
Линейные внутрипросветные дефекты наполнения (внутрисосудистые перемычки и полосы);
Стенозы и постстенотическая дилатация;
Извитость сосудистого русла
<b>Косвенные сосудистые признаки</b>
Значительная гипертрофия ПЖ, дилатация правого предсердия;
Перикардиальный выпот;
Дилатация легочной артерии (>29 мм у мужчин и >27 мм у женщин) и/или кальцификация легочной артерии;
Системное коллатеральное артериальное кровоснабжение (бронхиальные артериальные коллатерали в направлении легочных постобструктивных сосудов)
<b>Паренхиматозные изменения</b>
Мозаичное затухание сигнала с паренхимы легкого, приводящее к географическому изменению перфузии

Приведенные выше результаты предполагают наличие ранее существовавшей СТЕРН на СТРА (адаптировано по данным Ruggiero u Sreaton [3] и Gopalan et al. [4]).

**СТЕРН** = хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; **СТРА** = компьютерная томографическая легочная ангиография.

Дополнительная таблица 3. Прогностическая ценность и пороговые уровни параметров визуализационных тестов

Параметр	n	Дизайн исследования	Точка отсечения	Исходы исследования <sup>a</sup>	OR или HR (95% ДИ)	Чувствительность % (95% ДИ)	Специфичность % (95% ДИ)	NPV (%) (95% ДИ)	PPV (%) (95% ДИ)
<b>Трансторакальная эхокардиография</b>									
Дисфункция ПЖ	1249	Мета-анализ [5]	Различные критерии	Смертность от всех причин	2.4 (1.3-4.3)	74 (61-84)	54 (51-56)	98 (96-99)	8 (6-10)
Отношение диаметра ПЖ/ЛЖ	782 <sup>b</sup>	Проспективное [6]	≥1.0	Смертность от всех причин	35.7 (34.0-381.0)	21 (10-39)	83 (80-86)	96 (94-97)	6 (2-11)
				Смертность, связанная с ТЭЛА или спасительный тромболизис	8.9 (1.1-74.7)	50 (20-80)	83 (80-86)	99 (98-100)	4 (2-9)
	411 <sup>b</sup>	Проспективное [7]	≥1.0	Смертность, связанная с ТЭЛА	3.9 (1.5-10.2)	61 (39-84)	73 (68-78)	97 (91-99)	13 (5-20)
TAPSE	782 <sup>b</sup>	Проспективное [6]	≤16 мм	Смертность от всех причин	2.4 (1.2-4.7)	34 (21-52)	82 (79-85)	96 (95-98)	8 (5-14)
				Смертность, связанная с ТЭЛА	4.4 (1.3-15.3)	50 (24-76)	82 (79-84)	99 (98-100)	3 (1-8)
	411 <sup>b</sup>	Проспективное [7]	<16 мм	Смертность, связанная с ТЭЛА или спасительный тромболизис	27.9 (6.2-124.6)	82 (59-100)	86 (81-90)	99 (98-100)	21 (9-33)
Признак МакКонелла	411 <sup>b</sup>	Проспективное [7]	Настоящее исследование	Смертность, связанная с ТЭЛА или спасительный тромболизис	3.6 (1.5-8.7)	45 (23-67)	82 (78-86)	97 (95-99)	12 (5-19)
Тромбы в правых отделах сердца	15 220	Мета-анализ [8]	Настоящее исследование	Смертность от всех причин	3.0 (2.2-4.1)	-	-	-	-
	12 955			Смертность, связанная с ТЭЛА	4.8 (2.0-11.3)	-	-	-	-
<b>КТА легочных артерий</b>									
Отношение диаметра ПЖ/ЛЖ	4395	Мета-анализ [9]	≥1.0	Смертность от всех причин	2.5 (1.8-3.5)	-	-	-	-
	2698			Смертность, связанная с ТЭЛА	5.0 (2.7-9.2)	-	-	-	-
Отношение объема ПЖ/ЛЖ	260	Проспективное [10]	>1.2	Смертность от всех причин	6.5 (1.8-23.8)	85 (64-95)	45 (39-51)	97 (92-99)	11 (7-18)
Отношение объема ПП/ЛП	636	Проспективное [11]	>1.2	Смертность от всех причин	2.1 (1.3-3.4)	64 (54-74)	52 (48-56)	91 (87-93)	17 (13-21)
Рефлюкс контаста в нижнюю полую вену	1649	Мета-анализ [9]	Настоящее исследование	Смертность от всех причин	2.2 (1.5-3.2)	-	-	-	-

NPV = отрицательная прогностическая ценность; PPV = положительная прогностическая ценность; TAPSE = плоскостная экскурсия трикуспидального кольца.

<sup>a</sup> Во время пребывания в больнице или в течение первых 30 дней после постановки диагноза;

<sup>b</sup> Нормотензивные пациенты с ТЭЛА.

**Дополнительная таблица 4.** Шкалы расширенной стратификации риска

Шкала <i>Vova</i> [12-15]		Шкала <i>FAST</i> [13,16,17]	
Параметр	Балл по шкале	Признак	Балл по шкале
Повышенный уровень сердечных тропонинов	2	Н-FABP $\geq 6$ нг/мл или повышенный уровень сердечных тропонинов	1.5
Дисфункция ПЖ (ТТЭ или СТРА) <sup>a</sup>	2	Синкопе	1.5
ЧСС $\geq 110$ /мин	1	ЧСС $\geq 110$ /мин	2
АД сист 90-100 мм рт. ст.	2		
<b>Классификация риска</b>			
Низкий риск (0-2 балла)	$\leq 4$ баллов <sup>b</sup>		$< 3$ баллов
Промежуточно-низкий риск (3-4 балла)			
Промежуточно-высокий риск ( $> 4$ баллов)	$> 4$ баллов <sup>b</sup>		$\geq 4$ баллов

Результаты для расширенной стратификации риска, связанного с ТЭЛА у пациентов с гемодинамической нестабильностью.

**СТРА** = компьютерная томография, легочная ангиография; **Н-FABP** = белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа; **ТТЭ** = трансторакальная эхокардиография.

<sup>a</sup> Параметры и пороговые значения варьировали между исследованиями, по результатам которых был получен балл по шкале *Vova*; см. **Рисунок 3** и **Таблицу 3** дополнительных данных.

<sup>b</sup> Если балл по шкале *Vova* дихотомизирован. [13,14]

**Дополнительная таблица 5.** Низкомолекулярные гепарины и фондапаринукс

	Дозировка	Интервал введения
Эноксапарин (Клексан)	1.0 мг/кг	Каждые 12 часов
	1.5 мг/кг <sup>a</sup>	Однократно <sup>a</sup>
Тинзапарин (Инногеп)	175 Ед/кг	Однократно
Дальтепарин (Фрагмин)	100 МЕ/кг <sup>b</sup>	Каждые 12 часов <sup>b</sup>
	200 МЕ/кг <sup>b</sup>	Однократно <sup>b</sup>
Надропарин (Фраксипарин) <sup>c</sup>	86 МЕ/кг	Каждые 12 часов
	171 МЕ/кг	Однократно
Фондапаринукс (Арикстра)	5 мг (при массе тела $< 50$ кг)	Однократно
	7.5 мг (при массе тела 50-100 кг)	
	10 мг (при массе тела $> 100$ кг)	

<sup>a</sup> Однократная инъекция эноксапарина в дозе 1,5 мг/кг разрешена для стационарного (госпитального) лечения ТЭЛА в США и в некоторых, но не во всех европейских странах;

<sup>b</sup> У больных раком дальтепарин назначается в дозе 200 МЕ/кг массы тела (максимум 18 000 МЕ) один раз в день в течение одного месяца, затем 150 МЕ/кг один раз в день в течение пяти месяцев;

<sup>c</sup> Надропарин одобрен для лечения ТЭЛА в некоторых, но не во всех европейских странах.

Дополнительная таблица 6. Оральные антикоагулянты, не антагонисты витамина К

Характеристики <sup>а</sup>	Апиксабан (Эликвис)	Дабигатран (Прадакса)	Эдоксабан (Ликсиана)	Ривароксабан (Ксарелто)
Точка приложения	Фактор Ха	Фактор Па	Фактор Ха	Фактор Ха
Время максимального эффекта	1-2 часа	1-3 часа	1-2 часа	2-4 часа
Время полужизни препарата	8-14 часов	14-17 часов	5-11 часов	7-11 часов
Почечная элиминация	27%	80%	50%	33%
Предостережения из-за взаимодействия с другими препаратами <sup>б</sup>	<p>Не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее системное лечение сильными ингибиторами СУР3А4 и Р-гр (азолы, антимикотики, ингибиторы ВИЧ протеазы).</p> <p>Использование с сильными индукторами СУР3А4 и Р-гр (рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, или зверобой) может привести к 50% снижению действия апиксабана.</p>	<p>Сильные ингибиторы Р-гр (кетоконазол, циклоспорин, итраконазол, и дронедазон) противопоказаны.</p> <p>Сопутствующее лечение с такролимусом (<i>иммунодепрессант</i>) не рекомендуется.</p> <p>Сопутствующее назначение индукторов Р-гр (рифампицин, зверобой, карбамазепин, и фенитоин) как ожидается, приведет к снижению концентрации дабигатрана в плазме.</p>	<p>У пациентов, которым назначен однократный прием эдоксабана и ингибиторов Р-гр (циклоспорины, дронедазон, эритромицин, или кетоконазол), рекомендуемая доза - 30 мг эдоксабана в сутки.</p>	<p>Не рекомендуется пациентам, получающим сопутствующее системное лечение сильными ингибиторами СУР3А4 и Р-гр (азолы, антимикотики, ингибиторы ВИЧ протеазы).</p>
Дальнейшие условия при которых НОАК противопоказаны или не рекомендованы <sup>с</sup>	CrCl <15 мл/мин. Тяжелая печеночная недостаточность (Чайлд-Пью С) или заболевание печени с коагулопатией.	CrCl <30 мл/мин. Сопутствующее лечение ингибиторами Р-гр у пациентов с CrCl <50 мл/мин.	CrCl <15 мл/мин. Умеренное или тяжелое печеночное повреждение (Чайлд-Пью В или С) или заболевание печени с коагулопатией.	CrCl <30 мл/мин (FDA); CrCl <15 мл/мин (EMA). Умеренное или тяжелое печеночное повреждение (Чайлд-Пью В или С) или заболевание печени с коагулопатией.
Ингибитор действия	Андексанет	Идаруцизумаб	Андексанет	Андексанет

CrCl = клиренс креатинина; СУР3А4 = цитохром 3А4; ЕМА = Европейское агентство по лекарственным средствам; FDA = Управление по контролю за продуктами и лекарствами США; Р-gp = Р-гликопротеин.

<sup>а</sup> Для получения более подробной информации о характеристиках и использовании НОАК читатель может обратиться к Практическому руководству Европейской ассоциации сердечного ритма 2018 года. [19]

<sup>б</sup> На основании краткого описания характеристик каждого лекарственного препарата ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines\\_landing\\_page.jsp&mid](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/includes/medicines/medicines_landing_page.jsp&mid)).

<sup>с</sup> Всех этих препаратов также следует избегать у пациентов: (1) которым может потребоваться тромболизис или легочная эмболектомия, (2) требуется диализ, (3) при значительном риске кровотечения, (4) при приеме сопутствующего антикоагулянта, (5) с известной гиперчувствительностью к препарату и (6) во время беременности или кормления грудью.

Дополнительная таблица 7. Регулирование дозы нефракционированного гепарина

Уровень АЧТВ	Изменение в дозировании
Менее 35 сек (менее 1.2 x контроль)	Болюс 80 Ед/кг, увеличить дозу инфузии на 4 Ед/час
35-45 сек (1.2-1.5 x контроль)	Болюс 40 Ед/кг, увеличить дозу инфузии на 2 Ед/час
46-70 сек (1.6-2.3 x контроль)	Без изменений
71-90 сек (2.4-3.0 x контроль)	Уменьшить дозу инфузии на 2 Ед/час
Более 90 сек (более 3.0 x контроль)	Остановка инфузии на 1 час, затем снизить дозу инфузии на 3 Ед/час

Корректировка дозы НФГ на массу тела в зависимости от уровня АЧТВ (адаптировано по данным *Raschke et al.* [20])

Дополнительная таблица 8. Исследования НОАК при венозной тромбоземболии

Препарат	Исследование	Дизайн	Исследуемые группы (режим дозирования)	Продолжительность	Пациенты	Основные критерии исключения	Эффективность	Безопасность
Дабигатран	RE-COVER [21]	Двойное ослепленное, с двойной имитацией	Парентеральный антикоагулянт в течение $\geq 5$ дней с переходом на прием дабигатрана 150 мг дважды в день против парентерального антикоагулянта/ варфарина	6 мес	2539; острая ТЭЛА	ТЭЛА с гемодинамической нестабильностью или необходимость тромболизиса; Последние нестабильные сердечно-сосудистые заболевания; Высокий риск кровотечений, заболеваний печени с уровнем аминотрансферазы в два раза выше нормы; CrCl <30 мл/мин; Беременность; Долгосрочная антиагрегантная терапия	Рецидивирующая ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,4% на дабигатране, 2,1% на варфарине	Тяжелое кровотечение: 1,6% на дабигатране, 1,9% на варфарине
	RE-COVER II [22]	Двойное ослепленное, с двойной имитацией	То же, что и выше	6 мес	2589; острая ТЭЛА	То же, что и выше + уровень аминотрансаминаз в три раза выше нормы	Рецидивирующая ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,3% на дабигатране, 2,2% на варфарине	Тяжелое кровотечение: 1,2% на дабигатране, 1,7% на варфарине
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT [23]	Открытое, без контроля плацебо	Ривароксабан (15 мг дважды в день на 3 недели, потом 20 мг перорально) против эноксапарина/варфарина	3,6 или 12 мес	3449; острый ТГВ	Тромбэктомия, кава-фильтр, тромболизис; CrCl <30 мл/мин; Острый или хронический активный гепатит, цирроз печени, ALT в три раза выше нормы; Активное кровотечение или высокий риск кровотечения; АД сист >180 мм рт.ст., АД диаст >110 мм рт.ст.; Детородный потенциал без контрацепции; Беременность; Грудное вскармливание.	Рецидивирующая ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,1% на ривароксабане, 3,0% на варфарине	Тяжелое или клинически значимое нетяжелое кровотечение: 8,1% на ривароксабане, 8,1% на варфарине

	EINSTEIN-PE [24]	Открытое, без контроля плацебо	То же, что и выше	3,6 или 12 мес	4832; острая ТЭЛА	То же, что и выше	Рецидивирующая ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,1% на ривароксабане, 1,8% на варфарине	Тяжелое или клинически значимое нетяжелое кровотечение: 10,3% на ривароксабане, 11,4% на варфарине
Апиксабан	AMPLIFY [25]	Двойное ослепленное, с двойной имитацией	Апиксабан (10 мг два раза в день) в течение 7 дней, затем 5 мг два раза в день) против эноксапарина/варфарина	6 мес	5395; острый ТГВ или ТЭЛА	Активное кровотечение, высокий риск кровотечения; Двойная антиагрегантная терапия, аспирин >165 мг в день; Гемоглобин <9 мг/дл, тромбоциты <100000 на мм3, CrCl <25 мл/мин	Рецидивирующая ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 2,3% на апиксабане, 2,7% на варфарине	Тяжелое кровотечение: 0,6% на апиксабане, 1,8% на варфарине
Эдоксабан	Hokusai-TE [26]	Двойное ослепленное, с двойной имитацией	Эноксапарин или НФГ более, чем 5 дней с последующим приемом эдоксабана (60 мг перорально; 30 мг в сутки если CrCl 30-50 мл/мин или вес тела <60 кг) против эноксапарина или НФГ/варфарина	3-12 мес	8240; острый ТГВ или ТЭЛА	Аспирин >100 мг в день или двойная антитромбоцитарная терапия; CrCl <30 мл/мин	Рецидивирующая ВТЭ или фатальная ТЭЛА: 3,2% на эдоксабане, 3,5% на варфарине	Тяжелое или клинически значимое нетяжелое кровотечение: 8,5% на эдоксабане, 10,3% на варфарине

Фаза III исследований по сравнению НОАК с НМГ и антагонистами витамина К у пациентов с ВТЭ.

**AMPLIFY** = *Apixaban for the Initial Management of Pulmonary Embolism and Deep-Vein Thrombosis as First-line Therapy* - Апиксабан для начального лечения легочной эмболии и тромбоза глубоких вен в качестве терапии первой линии.

**Дополнительная таблица 9.** Лечение ТЭЛА в специфических клинических ситуациях

Клиническая ситуация	Предполагаемая терапия <sup>a</sup>	Комментарии
Субсегментарная ТЭЛА	<p>Единичная субсегментарная ТЭЛА в амбулаторных условиях без рака и без проксимального ТГВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Клиническое наблюдение.</li> </ul> <p>Единичная субсегментарная ТЭЛА у госпитализированного пациента, пациента с раком или при подтвержденном проксимальном ТГВ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Антикоагулянтное лечение.</li> </ul> <p>Множественная субсегментарная ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Антикоагулянтное лечение.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Плохое соглашение между исследователями по диагностике субсегментарной ТЭЛА; диагноз должен быть подтвержден опытным рентгенологом;</li> <li>предположение, основанное на косвенных доказательствах, доступны только ограниченные данные.</li> </ul>
Случайно выявленная ТЭЛА	<p>В случае единичной субсегментарной ТЭЛА:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Действуйте, как указано выше.</li> </ul> <p>Во всех остальных случаях:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Антикоагулянтное лечение.</li> </ul>	Предположение, основанное на результатах ретроспективного когортного исследования.
Тактика ведения пациента с острой ТЭЛА на фоне активного кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>Импантируйте фильтр в нижнюю полую вену (желательно извлекаемый);</li> </ul>	



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Как только кровотечение прекратилось и стабилизировалось состояние пациента, пересмотрите возможность возобновления антикоагуляции, удалите фильтр сразу после возобновления антикоагуляции.</li> </ul>	
<p>Диагностика ТЭЛА и антикоагуляция у пожилых пациентов, пациентов, подверженных частым падениям (<i>хрупкие пациенты</i>) и у пациентов с одновременным назначением нескольких лекарственных препаратов</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцените клиническую вероятность ТЭЛА как у больного <i>без хрупкости</i>, но осторожность необходима, если пациент находится в условиях дома престарелых, так как, критерии клинического прогнозирования могут быть ненадежными;</li> <li>• У пожилых и <i>хрупких</i> пациентов предпочтительными препаратами являются НОАК по сравнению с антагонистами витамина К, но соблюдайте следующее: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Избегайте назначения НОАК у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью<sup>b</sup>.</li> <li>b. Ознакомьтесь с аннотацией и характеристиками препарата и обновленным Руководством Европейской ассоциации сердечного ритма 2019 года для выявления возможных взаимодействий между НОАК и сопутствующим лечением пациента;</li> </ul> </li> <li>• Через регулярные промежутки времени пересматривайте толерантность к назначенным препаратам и приверженность к лечению, функцию печени и почек, а также риск кровотечения у пациента (<b>Дополнительная таблица 14</b>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Количество заболеваний, имитирующих симптомы ТЭЛА с возрастом возрастает, что несомненно приводит к задержке в диагностике;</li> <li>• Эти пациенты были плохо представлены в клинических исследованиях. Какое бы лечение не проводится (АВК или НОАК), необходимо помнить, что эти пациенты находятся в группе высокого риска по развитию кровотечения.</li> </ul>
<p>Тактика ведения при острой ТЭЛА у пациентов с признаками хронической легочной гипертензией по данным трансторакальной эхокардиографии<sup>c</sup> или с предполагаемыми признаками уже существующей хронической легочной гипертензии по данным КТА легочных артерий<sup>d</sup> (подозревается «острая ТЭЛА на фоне хронической»)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Если диагноз острой ТЭЛА был подтвержден, как описано в разделе 5 (диагностические стратегии, в зависимости от клинического и гемодинамического статуса пациента, обобщены на <b>Рисунке 5</b>), сфокусируйтесь на острой проблеме пациента и продолжайте скорректированную на риск терапию острого периода ТЭЛА, как описано в разделе 6 и суммировано на <b>Рисунке 6</b>;</li> <li>• Выполняйте трансторакальную эхокардиографию после выписки и документируйте любые признаки сохраняющейся легочной гипертензии или дисфункции ПЖ;</li> <li>• Продолжайте антикоагуляцию в течение более, чем 3 месяца и запланируйте осмотр пациент через 3 месяца после последнего визита;</li> <li>• При последующем 3-месячном визите оцените наличие или ухудшение симптомов, или функциональное ограничение, и рассмотрите дальнейшие тесты и возможное направление в экспертный центр по лечению хронической легочной гипертензии, как показано на <b>Рисунке 8</b>.</li> </ul>	
<p>Начальная антикоагуляция у пациентов с острой ТЭЛА и сопутствующей терминальной почечной недостаточностью</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Рекомендовано назначение НФГ; рассмотрите мониторинг анти-Ха (а не АЧТВ). [28]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Нет действительно безопасного доступного антикоагулянтного варианта лечения, хотя назначение НМГ с мониторингом анти-Ха также используется в клинической практике.</li> </ul>
<p>Продолжительность антикоагуляции у молодой пациентки При развитии острой ТЭЛА на фоне приема оральных контрацептивов</p>	<p>Если пациентка принимала эстрогенсодержащие контрацептивы, и, особенно, если ТЭЛА развилась в первые 3 месяца контрацепции:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Прекратить прием гормональных контрацептивов после обсуждения альтернативных методов контрацепции; рассмотреть возможность прекращения антикоагуляции через 3 месяца;</li> </ul> <p>Все остальные случаи:</p>	<p>Риск ВТЭ на фоне эстроген-прогестиновой Контрацепции (или гормональной терапии) зависит от конкретного лекарственного препарата и наличия сопутствующей</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Управляйте хронической антикоагуляцией как после острой ТЭЛА, возникающей при отсутствии идентифицируемых факторов риска.</li> <li>• Рассмотрите возможность использования утвержденной модели прогнозирования для количественной оценки риска рецидива ВТЭ (Таблица 14 дополнительных данных); к примеру, оценка по шкале <i>HERDOO2</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>а. гиперпигментация, отек или покраснение на любой ноге;</li> <li>б. Уровень D-димеров <math>\geq 250</math> мкг/л;</li> <li>с. ожирение с индексом массы тела <math>\geq 30</math>;</li> <li>д. пожилой возраст (по сути 0 в данном случае). Оценка 0 или 1 может помочь определить молодых женщин, которые могут безопасно прекратить лечение антикоагулянтами;</li> </ul> </li> <li>• Консультируйте пациентку о необходимости профилактики с использованием НМГ в случае беременности.</li> </ul>	<p>тромбофилии, и ассоциируется с временным интервалом между началом гормонального лечения и возникновением острой ТЭЛА. [29,30]</p>
<p>Долгосрочное лечение при развитии ТЭЛА во время беременности</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антикоагулянты (НМГ) на протяжении всей беременности и &gt;6 недель после родов;</li> <li>• Не назначайте НОАК во время беременности и кормления грудью!</li> <li>• Консультируйте пациентку о необходимости профилактики с использованием НМГ в случаях будущих беременностей.</li> </ul>	
<p>Антикоагуляция у пациентов с ТЭЛА и онкологическим заболеванием после первых 6 месяцев</p>	<p>Если онкологическое заболевание все еще активно:<sup>e</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжайте использование НМГ или, альтернативно, эдоксабана или ривароксабана, как рекомендуется в разделе 8.4;</li> </ul> <p>Если онкологическое заболевание в стадии ремиссии:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• продолжайте пероральную антикоагуляцию (НОАК или антагонисты витамина К); в качестве альтернативы рассмотрите возможность прекращения антикоагуляции, если риск кровотечения высок;</li> <li>• В любом случае, периодически переоценивайте соотношение выгоды и риска продолжения/возобновления антикоагуляции.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При отсутствии убедительных доказательств, решение продолжить или прекратить антикоагуляцию после первых 6 месяцев должно быть сделано на индивидуальной основе после рассмотрения эффективности противоопухолевой терапии на основе общей оценки риска рецидива ВТЭ (Таблица 13 дополнительных данных), риска кровотечения (Таблица 14 дополнительных данных) и предпочтений самого пациента.</li> </ul>

<sup>a</sup> В основном на основе косвенных доказательств и экспертного заключения из-за ограниченности данных;

<sup>b</sup> Дабигатран не рекомендуется пациентам с CrCl <30 мл/мин. Эдоксабан следует назначать в дозе 30 мг один раз в день пациентам с CrCl от 15 до 50 мл/мин и не рекомендуется пациентам с CrCl <15 мл/мин. Ривароксабан и апиксабан следует использовать с осторожностью у пациентов с клиренсом креатинина 15 - 29 мл/мин, и их использование не рекомендуется у пациентов с CrCl <15 мл/мин;

<sup>c</sup> Увеличенная толщина стенки ПЖ или скорость струи при трикуспидальной недостаточности выше значений при острой перегрузке ПЖ (>3,8 м/с или с пиком систолического градиента на трикуспидальном клапане >60 мм рт. ст.);

<sup>d</sup> См. Таблицу 2 дополнительных данных;

<sup>e</sup> рецидивирующий, местно-распространенный или метастатический рак; рак, лечение которого проводилось в последние 6 месяцев; или гематологический рак, который не находится в полной ремиссии.

**Дополнительная таблица 10.** Мета-анализ исследований по тромболитису при ТЭЛА

	<b>Исследования, включающие ТЭЛА высокого риска<sup>a</sup> OR (95%ДИ)</b>	<b>Промежуточный риск ТЭЛА</b>	<b>Низкий или промежуточный риск ТЭЛА</b>	<b>Межгрупповое различие P-value</b>
Смертность	0,48 (0,20-1,15)	0,42 (0,17-1,03)	0,96 (0,41-2,24)	0,36
Смертность, связанная с ТЭЛА	0,15 (0,03-0,78)	0,17 (0,05-0,67)	0,63 (0,20-1,97)	0,23
Смерть или терапевтическая эскалация	0,18 (0,04-1,79)	0,37 (0,20-0,69)	0,35 (0,18-0,66)	0,67
Рецидив ТЭЛА	0,97 (0,31-2,98)	0,25 (0,06-1,23)	0,46 (0,17-1,21)	0,33

<sup>a</sup> Это были неоднородные группы, так как пациенты без ТЭЛА высокого риска также были включены в эти исследования.

**Дополнительная таблица 11.** Чрескожное катетер-направленное лечение

<b>Катетерные интервенции с тромболитисом</b>		<b>Катетерные интервенции без тромболитиса</b>	
<b>Манипуляция</b>	<b>Используемые устройства</b>	<b>Манипуляция</b>	<b>Используемые устройства</b>
Катетер-направленный тромболитис	UniFuseVR (Angio Dynamics, Latham, NY) Cragg-McNamaraVR (ev3 Endovascular, Plymouth, MN), 4-5 F, инфузионные катетеры 10-20 см длиной	Аспирационная тромбэктомия	Aspirex VR 8 - 10 F катетер (Straub Medical, Швейцария): ротационная тромбэктомия
			Аспирационная канюля Angiovac VR (Angio Dynamics, Latham, NY): венозно-венозная шунтирующая система, 26 F для притока и 16-20 F для оттока
			Indigo VR Механическая система для тромбэктомии (Penumbra, Alameda, Калифорния): 8 F вакуумная аспирация с механическим удалением тромба
			Интрадьюсер со съемным гемостатическим клапаном 8-9 F (Argon Medical Devices, Афины, Техас), многофункциональный направляющий катетер (8-9 F), аспирационный шприц (60 мл)
Ультразвуковой катетер-направленный тромболитис	EkoSonic 5.2 VR F 12 см устройство (EKOS, Bothell, Вашингтон)	Механическая тромбэктомия	Flowtriever VR (Inari Medical, Irvine, Калифорния), 20 F устройство с тремя саморасширяющимися нитинольными дисками для захвата тромба с одновременной аспирацией
Реолитическая тромбэктомия плюс катетер-направленный тромболитис	AngioJet 6 F PEVR устройство для тромбэктомии с Power Pulse™ устройством для тромболитиса (Boston Scientific, Minneapolis, Миннесота)	Реолитическая тромбэктомия	AngioJet 6 F PEVR устройство для тромбэктомии (Boston Scientific, Minneapolis, Миннесота) <sup>a</sup>
Комбинированные технологии	Например, фрагментирующий катетер в форме свиного хвостика (5 F) плюс AngioJet 6 F PEVR устройств для тромбэктомии с Power Pulse™ устройством для тромболитиса	Фрагментация тромба	Катетер в форме свиного хвостика (5-6 F) или периферийный баллонный катетер (6-7 F, диаметр баллона 5-10 мм)
		Комбинированные технологии	Фрагментирующий катетер в форме свиного хвостика (5 F) плюс устройств для тромбэктомии Aspirex VR 8/10 F

Дополнительная таблица 12. Критерии исключения *Hestia* для амбулаторного лечения

Критерии/вопросы
Пациент гемодинамически нестабилен? <sup>a</sup>
Есть ли необходимость в проведении тромболитической или тромбэктомии?
Активное кровотечение или высокий риск кровотечения? <sup>b</sup>
Более 24 часов подачи кислорода для поддержания насыщения кислородом >90%?
ТЭЛА диагностирована на фоне приема антикоагулянтов?
Сильная боль, требующая в/венного введения обезболивающих препаратов более 24 часов?
Медицинская или социальная причина для лечения в больнице в течение >24 часов (инфекция, злокачественная опухоль или отсутствие системы поддержки)?
CrCl <30 мл/мин? <sup>c</sup>
Есть ли у пациента тяжелая печеночная недостаточность? <sup>d</sup>
Беременность?
Есть ли у пациента документированная история гепарин-индуцированной тромбоцитопении?

Критерии исключения *Hestia* для амбулаторного лечения тромбоза легочной артерии (по данным *Zondag et al.* [32]). Если ответ на один или несколько вопросов «да», то пациент не может лечиться дома.

CrCl = клиренс креатинина.

<sup>a</sup> Включите следующие критерии, но оставьте их на усмотрение врача: систолическое АД <100 мм рт.ст. с частотой сердечных сокращений >100 ударов в мин; состояние, требующее поступления в отделение интенсивной терапии;

<sup>b</sup> Желудочно-кишечные кровотечения в предшествующие 14 дней, недавний инсульт (<4 недель назад), недавняя операция (<2 недель назад), нарушение свертываемости крови или тромбоцитопения (количество тромбоцитов <75 x 10<sup>9</sup>/л) или неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое АД >180 мм рт.ст. или диастолическое АД >110 мм рт.ст.);

<sup>c</sup> По формуле Кокрофта-Голта.

<sup>d</sup> Оставлено на усмотрение врача.

Дополнительная таблица 13. Валидированные модели прогнозирования для количественной оценки риска рецидивирующей венозной тромбоза

Модель прогнозирования	Параметры	Баллы	Категории риска рецидива	Исследования, изучавшие группы риска (для рецидива ВТЭ)	Тип исследования	Количество включенных пациентов с ТЭЛА	Замечания
<i>Vienna</i> [33-35]	Мужской пол Проксимальный ТГВ Легочная эмболия D-димеры (непрерывное значение)	-	Постоянный (номограмма)	Беспричинная ВТЭ	Когортная база данных (деривация, валидация)	Деривационное исследование: 438 (47%) Валидационное исследование: 291 (32%)	
<i>HERDOO2</i> [36,37]	Гиперпигментация, отек или покраснение ног	1	0-1 балл: низкий риск, ≥2 баллов: высокий риск	Беспричинная ВТЭ (деривация); беспричинная ВТЭ, или незначительные факторы риска (валидация)	Исследования по лечению (деривация, внутренняя валидация)	Деривационное исследование: 327 (49%)  Исследование по лечению: 1634 (59%)	Применимо только у женщин
	D-димеры ≥250 мг/л на фоне приема АВК)	1					
	Индекс массы тела ≥30 кг/м <sup>2</sup>	1					
	Возраст старше 65 лет	1					
<i>DASH</i> [38,39]	D-димеры (на фоне приема АВК; нормальное или ненормальное значение)	2	≤1 балла: низкий риск, ≥2 баллов: высокий риск	Беспричинная ВТЭ, или незначительные факторы риска	Когортная база данных (деривация, внешняя валидация)	Нет данных	
	Возраст моложе 50 лет	1					
	Мужской пол	1					
	Гормональная терапия	-2					

<b>DAMOVES</b> [40,41]	Возраст (непрерывный) Пол Ожирение Аномальный D-димер Фактор VIII (непрерывный) Генетическая тромбофилия Варикозное расширение вен	-	Постоянный (номограмма)	Беспричинная ВТЭ	Проспективное когортное исследование (деривация) Ретроспективное когортное исследование (внешняя валидация)	Деривационное исследование: 270 (68%) Валидационное исследование: нет данных	
<b>Ottawa</b> <sup>a</sup> [42,43]	Женский пол	1	≤0 баллов: низкий риск, ≥1 балла: высокий риск	Пациенты с онкологией	Ретроспективное когортное исследование (деривация) 2 РКИ (внешняя валидация)	Нет данных	Применимо только у пациентов с онкологическими заболеваниями
	Первичная локализация опухоли: легкие молочная железа	-1 -2					
	Метастазирование опухолевого узла I стадии	1					
	Анамнез ВТЭ	1					

**DAMOVES** = D-димер, возраст, мутация, ожирение, варикозное расширение вен, восемь [фактор свертывания крови VIII], пол;

**DASH** = D-димер, возраст, пол, гормональная терапия;

**HERDOO2** = гиперпигментация, отек или покраснение на любой ноге; уровень D-димеров ≥250 мкг/л; ожирение с индексом массы тела ≥30; возраст ≥65 лет;

<sup>a</sup> относится только к пациентам с онкологией и имеет отношение к риску рецидива ВТЭ во время (а не после прекращения) антикоагуляции.

**Дополнительная таблица 14.** Модели прогнозирования количественной оценки риска кровотечения

Модель прогнозирования	Параметры	Балл	Категория риска кровотечения	Статус валидации
<b>OBRI</b> [44]	- Возраст ≥65 лет;	1	0 баллов: низкий; 1-2 балла: промежуточный; 3-4 балла: высокий	
	- Инсульт в анамнезе;	1		
	- Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;	1		
	- Недавний инфаркт миокарда, почечная недостаточность, диабет или анемия	1		
<b>Kuijer et al.</b> [46]	- Возраст ≥60 лет;	1.6	0 баллов: низкий; 1-3 балла: промежуточный; >3 баллов: высокий	Валидация показала умеренную точность в когортах пациентов, принимающих антагонисты витамина К (по данным <i>Klok et al.</i> [45])
	- Женский пол;	1.3		
	- Онкология	2.2		
<b>RIETE</b> [47]	- Возраст >75 лет;	1	0 баллов: низкий; 1-4 балла: промежуточный; >4 баллов: высокий	
	- Недавнее кровотечение;	2		
	- Рак;	1		
	- Креатинин >1,2 мг/дл;	1.5		
	- Анемия;	1.5		
- Перенесенная ТЭЛА	1			
<b>HAS-BLED</b> [48,49]	- Неконтролируемая гипертония;	1	0-2 балла: низкий; ≥3 баллов: высокий	Нет данных у пациентов, получавших НОАК
	- Нарушение функции печени/почек;	1		
	- Перенесенный инсульт;	1		
	- Анамнез кровотечений или предрасположенность;	1		
	- Лабильное МНО (время в терапевтическом диапазоне <60%);	1		
	- Возраст >65 лет;	1		

	- Сопутствующие лекарства или алкоголь	1		
<b>VTE-BLEED</b> [50]	- Активный рак; - Пациент мужского пола с неконтролируемой гипертензией; - Анемия; - История кровотечения; - Возраст $\geq 60$ лет; - Почечная дисфункция (CrCl 30-60 мл/мин)	1.5 2 1 1.5 1.5 1.5	0-1 балл: низкий; $\geq 2$ баллов: высокий	Валидировано в последующем анализе РКИ по сравнению НОАК с антагонистами витамина К после первоначального лечения НМГ [50,51]

Дополнительная таблица 15. Исследования по расширенной антикоагулянтной терапии

Препарат <sup>a</sup>	Исследование	Сравнение	Дизайн исследования	Кол-во пациентов	Пациенты с ТЭЛА	Продолжительность терапии	Частота ВТЭ в группе контроля	Снижение риска рецидива ВТЭ (HR; 95% ДИ)	Тяжелые или нетяжелые клинически значимые кровотечения в основной группе (HR; 95% ДИ) <sup>a</sup>
Дабигатран	<b>RE-SONATE</b> [52]	Плацебо против дабигатрана 150 мг дважды в день	Более высокая эффективность	1343	33%	6 мес	5,6%	92% (0,08; 0,02-0,25)	5,3% (2,92; 1,52-5,60)
	<b>RE-MEDY</b> [52]	Варфарин (МНО 2-3) против дабигатрана 150 мг дважды в день	Не меньшая эффективность	2856	35%	18-36 мес	1,3%	Разница в риске, 0,38% против антагонистов вит К (1,44; 0,78-2,64)	5,6% (0,54; 0,41-0,71)
Ривароксабан	<b>EINSTEIN Extension</b> [23]	Плацебо против ривароксабана 20 мг/сут	Более высокая эффективность	1196	38%	6-12 мес	7,1%	82% (0,18; 0,09-0,39)	6,0% (5,19; 2,3-11,7)
	<b>EINSTEIN Choice</b> [53]	Аспирин 100 мг/сут	Более высокая эффективность	3365	49%	12 мес	4,4%	66% (0,34; 0,20-0,59; 20 мг против аспирина)	3,3% (1,59; 0,94-2,69)
		Ривароксабан 20 мг/сут						74% (0,26; 0,14-0,47; 10 мг против аспирина)	2,4% (1,16; 0,67-2,03)
Апиксабан <sup>b</sup>	<b>AMPLIFY Extension</b> [54]	Плацебо против апиксабана 5 мг два раза в день	Более высокая эффективность	2486	35%	12 мес	8,8%	80% <sup>d</sup> (0,36; 0,25-0,53; 5 мг против плацебо)	4,3% (1,62; 0,96-2,73)
		Плацебо против апиксабана 2,5 мг два раза в день <sup>b</sup>						81% (0,33; 0,22-0,48; 2,5 мг против плацебо)	3,2% (1,20; 0,69 - 2,10)
Аспирин	<b>WARFASA</b> [55]	Плацебо против аспирина 100мг/сут	Более высокая эффективность	402	40%	Более 24 мес	11,2% <sup>c</sup>	40% (0,58; 0,36-0,93)	1,0% (0,98; 0,24-3,96)

	<i>ASPIRE</i> [56]		Более высокая эффективность	822	30%	2-4 года (актуально 27 мес)	6,5% <sup>c</sup>	26% (0,74; 0,52-1,05)	1,1%
Сулодексид	<i>SURVET</i> [57]	Плацебо против 2 капс по 250 мг дважды в день	Более высокая эффективность	617	8%	24 мес	9,7%	51% (0,49; 0,27-0,92)	0,6% (0,97; 0,14-6,88)

Клинические исследования расширенного лечения ВТЭ антикоагулянтами и другими антитромботическими средствами.

<sup>a</sup> «Активный» обозначает антикоагулянт, проверенный в исследованиях, приведенных в таблице; группа сравнения также получала антикоагулянт (АВК) в некоторых исследованиях;

<sup>b</sup> Это одобренная доза апикабана для длительного лечения;

<sup>c</sup> Заболеваемость в год.

*Дополнительная таблица 16. Оценка степени тяжести одышки*

Градация функциональный класс	Шкала совета медицинских исследований	Функциональный класс ВОЗ
1	Нет одышки в покое. Одышка при физической нагрузке	Нет ограничений физической активности; обычная физическая деятельность не вызывает чрезмерной одышки или усталости, боли в груди или обморок
2	Одышка при быстрой ходьбе или подъеме в гору	Небольшое ограничение физической активности, но комфортно в состоянии покоя; обычная физическая активность вызывает чрезмерную одышку или усталость, боль в груди или предобморочное состояние
3	Ходьба по ровной поверхности медленнее, чем у сверстников из-за одышки или есть необходимость остановиться для восстановления дыхания при ходьбе в своем темпе	Отмечено ограничение физической активности, но комфортно в состоянии покоя; менее обычная деятельность вызывает чрезмерную одышку или усталость, боль в груди или предобморочное состояние
4	Остановка для восстановления дыхания после 100 м или через несколько минут ходьбы по ровной поверхности	Невозможность выполнять какую-либо физическую нагрузку без симптомов; проявляются признаки правожелудочковой сердечной недостаточности; диспноэ и/или усталость, которая может быть даже в покое; дискомфорт увеличивается при любой физической активности
5	Выраженная одышка при попытке выйти на улицу или во время одевания или раздевания	

Шкалы, используемые для оценки степени тяжести одышки. [58,59]

*Дополнительная таблица 17. Эхокардиографическая вероятность легочной гипертензии*

Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (м/с)	Наличие других эхокардиографических признаков легочной гипертензии <sup>a</sup>	Эхокардиографическая вероятность легочной гипертензии
≤2,8 или не поддается измерению	Нет	Низкая
≤2,8 или не поддается измерению	Да	Промежуточная
2,9-3,4	Нет	
2,9-3,4	Да	Высокая
>3,4	Не обязательно	

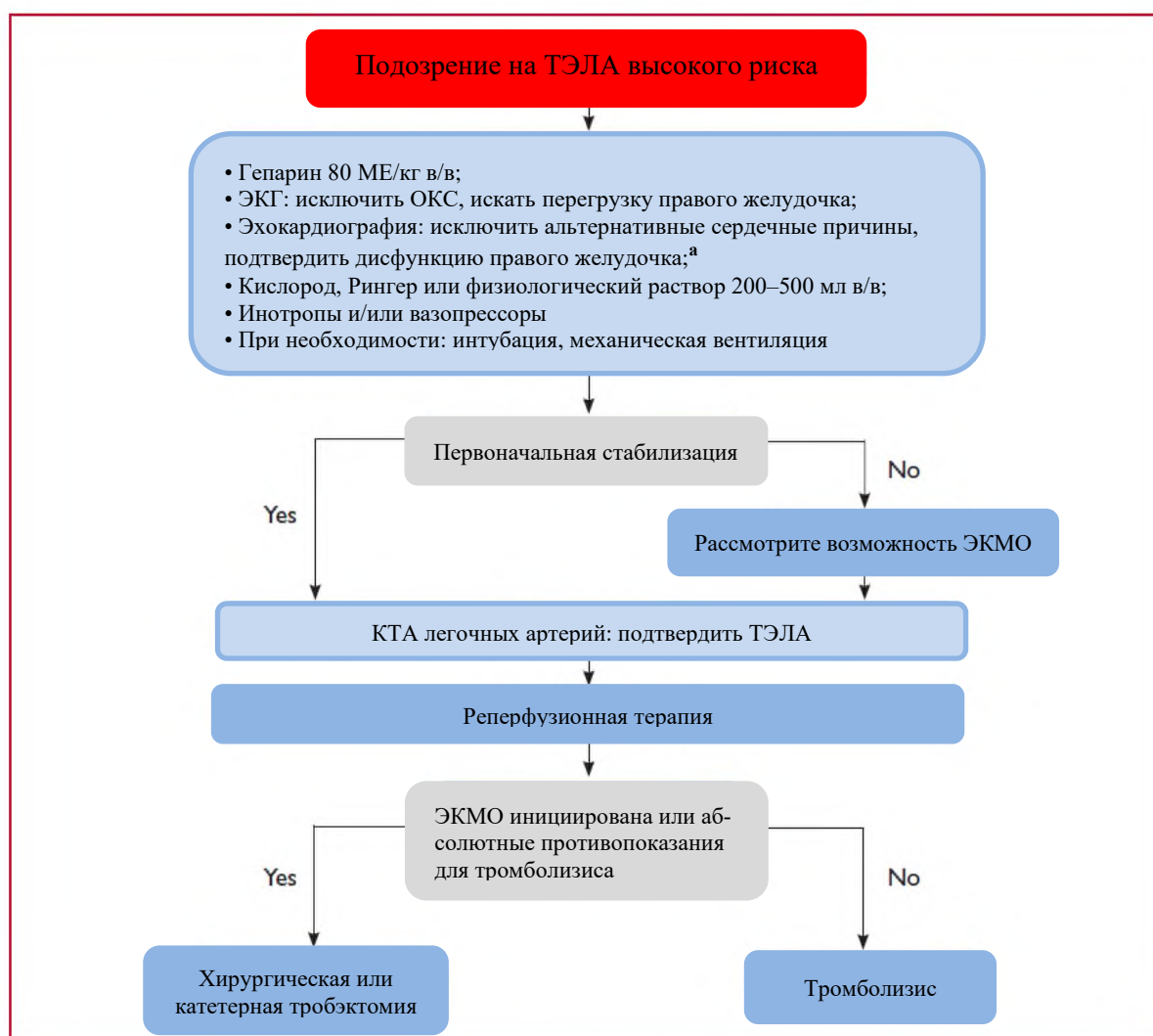
<sup>a</sup> См. Таблицу 18 дополнительных данных

**Дополнительная таблица 18.** Эхокардиографические признаки легочной гипертензии

<b>А: желудочки<sup>а</sup></b>	<b>В: легочная артерия</b>	<b>С: нижняя полая вена и правое предсердие<sup>а</sup></b>
Отношение базального диаметра ПЖ/ЛЖ >1,0	АсТ <105 мс и/или срединно-систолическая вырезка	Диаметр нижней полой вены >21 мм с уменьшением дыхательного коллапса (<50% при вдохе или <20% спокойном дыхании)
Уплотнение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентricности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Ранняя диастолическая легочная регургитация со скоростью >2,2 м/с	Площадь правого предсердия (конец систолы) >18 см <sup>2</sup>
	Диаметр легочной артерии >25 мм	

Эхокардиографические признаки, указывающие на то, что легочная гипертензия используется для оценки вероятности легочной гипертензии в дополнение к измерению скорости трикуспидальной регургитации.

<sup>а</sup> Эхокардиографические признаки, по крайней мере, из двух разных категорий (А/В/С) из списка должны присутствовать для выявления эхокардиографической вероятности легочной гипертензии.



**Дополнительный рисунок 1.** Неотложная помощь пациентам с подозрением на легочную эмболию высокого риска. ЭКМО=экстракорпоральная мембранная оксигенация.

<sup>а</sup> См. Рисунок 3 и Таблицу 3 дополнительных данных.



## **2. Нетромботическая легочная эмболия (раздел 11 в полном тексте)**

Различные типы клеток могут вызывать нетромботическую эмболизацию, включая адипоциты, клетки крови, амниотические, трофобластические и опухолевые клетки. Кроме того, бактерии, грибы, паразиты, инородные материалы и газ также могут привести к ТЭЛА. Симптомы похожи на симптомы острого ВТЭ и включают одышку, тахикардию, боль в груди, кашель и иногда кровохарканье, цианоз и обморок.

Диагностика нетромботической ТЭЛА может быть сложной задачей. В случае мелких частиц, микроэмболия может быть не обнаружена при КТ визуализации. Учитывая редкость этого заболевания, клинические данные ограничены и основаны, в основном, на небольших сериях.

### **2.1. Септическая эмболия**

Септическая эмболия легочной артерии является относительно редким клиническим событием и обычно ассоциируется с эндокардитом правых отделов сердца. Факторы риска включают в/в злоупотребление наркотиками, инфицированные постоянные катетеры или электроды кардиостимулятора. Другие причины включают септический тромбофлебит при воспалении миндалин, а также яремной, зубной и тазовой областей. Септическая эмболия обычно проявляется в виде множественных легочных узелков, инфильтратов или абсцессов в инфекционном контексте. За исключением инфицированных электродов кардиостимулятора, септическая эмболия не ассоциируется с ТЭЛА. Диагноз основан на выявлении источника септической эмболии, положительного анализа крови и результатах визуализационных тестов (рентген или КТ ОГК) после рассмотрения клинического контекста; на КТА легочных артерий обычно нет дефектов заполнения контрастом. Наиболее распространенным бактериальным патогеном является *Staphylococcus aureus*. Однако, все большее число пациентов с ослабленным иммунитетом и с постоянными катетерами и сосудистыми протезами привело к росту инфицирования анаэробными грамположительными и грамотрицательными бактериями, бактероидами и грибами. [60] В связи с чем, необходимо проведение целенаправленной противомикробной терапии.

### **2.2. Легочная эмболия инородными телами**

Все большее использование интервенционных методов в современной медицине резко увеличило частоту развития ТЭЛА вследствие эмболии инородными материалами. [61] Примеры инородных материалов включают силикон, сломанные катетеры, проводники, фильтры нижней полой вены, спирали для эмболизации, цемент для проведения вертебропластики, и эндоваскулярные компоненты стента. Если возможно, внутрисосудистые инородные предметы должны быть удалены как можно скорее, так как материал может вызвать развитие тромбоза и сепсис.

### **2.3. Жировая эмболия**

Жировая эмболия встречается практически у всех пациентов с переломами таза и/или длинных трубчатых костей, а также у пациентов, подвергающихся эндомедуллярному остеосинтезу или имплантации коленных и тазобедренных протезов. Это также происходит во время инфузии липидов и пропофола, внутрикостной инфузии, при заборе костного мозга, и при серповидноклеточной анемии, ожирении печени, панкреатите и после липосакции. Легочное вовлечение развивается не только из-за сосудистой обструкции но и вследствие выделения веществ, вызывающих воспалительные каскад, объясняющий, почему у некоторых пациентов с жировой эмболией развиваются острый респираторный дистресс-синдром. [62]

Классическая триада жировой эмболизации характеризуется измененным психическим состоянием, дыхательной недостаточностью и появлением петехиальной сыпи, возникающей обычно через 12-36 часов после травмы. Жировые эмболы можно найти в крови, моче, мокроте, бронхоальвеолярной жидкости и спинномозговой жидкости. [63] В большинстве случаев состояние излечивается самостоятельно. Лечение должно быть поддерживающим. Хотя было описано об успешном применении высоких доз метилпреднизолона у людей, наряду с положительными эффектами форбола миристана ацетата и сивелестата у животных, нет данных, что эти препараты изменяют течение болезни. [64]

#### **2.4. Воздушная эмболия**

Хотя воздушная эмболия может возникать как в венозной, так и в артериальной системах, венозные эмболии встречаются чаще. Венозная воздушная эмболизация - часто ятрогенное осложнение вследствие установки центральных венозных и гемодиализных катетеров. Смертельный объем воздуха после инъекции у людей по разным оценкам колеблется от 100 до 500 мл. [65] Основным эффектом венозной воздушной эмболии является обструкция выносящего тракта из правого желудочка или легочных артериол смесью пузырьков воздуха и фибрином. Хотя диагноз можно поставить с помощью рентгенографии или эхокардиографии, КТ может быть самым чувствительным диагностическим тестом, показывая уникальную картину локализованных вентрально круглых или зеркальных плотностей в положении лежа на спине. [66] Лечение включает в себя поддержку циркуляции, предотвращение дальнейшего поступления газа, высокий поток кислорода и волемическую нагрузку. Пациент должен быть помещен в положение на левом боку, чтобы предотвратить обструкцию выносящего тракта правого желудочка. [67] В случае большого количества воздуха, подходящим вариантом может быть аспирация через центральный венозный катетер.

#### **2.5. Опухолевая эмболия**

Внутрисосудистые тромбоемболии легочной артерии при патологоанатомическом исследовании наблюдаются у менее, чем 26% пациентов с солидными злокачественными новообразованиями, хотя диагноз редко бывает установлен до смерти. [68] Рак предстательной железы, пищеварительной системы, печени, почек и молочной железы у женщин, как правило, являются наиболее частыми причинами развития опухолевой эмболии. Рентгенологически опухолевая микроэмболия может имитировать многие заболевания легких, включая пневмонию, туберкулез и интерстициальные заболевания легких, в то время как макроэмболия при онкологических заболеваниях неотличима от ВТЭ. Лечение должно быть направлено на основное злокачественное заболевание. Лечение антикоагулянтами часто назначают в этом контексте, потому что зачастую трудно различить опухолевую эмболию и ВТЭ.

### 3. Список литературы

1. 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;83:416\_420.
2. Gibson NS, Sohne M, Kruip MJHA, Tick LW, Gerdes VE, Bossuyt PM, Wells PS, Buller HR; Christopher study investigators. Further validation and simplification of the Wells clinical decision rule in pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2008;99:229\_234.
3. Ruggiero A, Screaton NJ. Imaging of acute and chronic thromboembolic disease: state of the art. *Clin Radiol* 017;72:375\_388.
4. Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017;26:160108.
5. 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:R103.
6. Lobo JL, Holley A, Tapson V, Moores L, Oribe M, Barr\_on M, Otero R, Nauffal D, Valle R, Monreal M, Yusen RD, Jime'nez D; PROTECT and RIETE Investigators. Prognostic significance of tricuspid annular displacement in normotensive patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2014;12:1020\_1027.
7. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Ciurzynski 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;7:553\_560.
8. Barrios D, Rosa-Salazar V, Morillo R, Nieto R, Fern\_andez S, Zamorano JL, Monreal M, Torbicki A, Yusen RD, Jime'nez D. Prognostic significance of right heart thrombi in patients with acute symptomatic pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Chest* 2017;151:409\_416.
9. Meinel FG, Nance JW Jr, Schoepf UJ, Hoffmann VS, Thierfelder KM, Costello P, Goldhaber SZ, Bamberg F. Predictive value of computed tomography in acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2015;128:747\_759 e2.
10. Kang DK, Thilo C, Schoepf UJ, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Bastarrika G, Abro JA, Ravenel JG, Costello P, Goldhaber SZ. CT signs of right ventricular dysfunction: prognostic role in acute pulmonary embolism. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:841\_849.
11. Bach AG, Nansalmaa B, Kranz J, Taute BM, Wienke A, Schramm D, Surov A. CT pulmonary angiography findings that predict 30-day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *Eur J Radiol* 2015;84:332\_337.
12. Jimenez D, Lobo JL, Fernandez-Golfin C, Portillo AK, Nieto R, Lankeit M, Konstantinides S, Prandoni P, Muriel A, Yusen RD; PROTECT investigators. Effectiveness of prognosticating pulmonary embolism using the ESC algorithm and the Bova score. *Thromb Haemost* 2016;115:827\_834.
13. Hobohm L, Hellenkamp K, Hasenfuss G, Munzel T, Konstantinides S, Lankeit M. Comparison of risk assessment strategies for not-high-risk pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2016;47:1170\_1178.
14. Fern\_andez C, Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Fern\_andez-Golf\_in C, Yusen RD, Jime'nez D. Validation of a model for identification of patients at intermediate to high risk for complications associated with acute symptomatic pulmonary embolism. *Chest* 2015;148:211\_218.
15. Bova C, Sanchez O, Prandoni P, Lankeit M, Konstantinides S, Vanni S, Jime'nez D. Identification of intermediate-risk patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2014;44:694\_703.
16. Dellas C, Tscheppe 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;111:996\_1003. ESC Guidelines 17
17. 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;102:73\_80.
18. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F; BELZONI Investigators Group. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106:3049\_3054.
19. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L, Haeusler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schilling V, Rowell N, Sinnaeve P, Collins R, Camm AJ, Heidbu"chel H; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330\_1393.
20. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinivas S. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a standard care" nomogram. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1993;119:874\_881.
21. 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;361:2342\_2352.
22. 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;129:764\_772.
23. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller 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, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499\_2510.
24. Buller HR, Prins MH, Lensin 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;366:1287\_1297.

25. Agnelli G, Buller 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;369:799\_808.
26. Buller HR, Decousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, Raskob GE, Schellong SM, Schwobo L, Segers A, Shi M, Verhamme P, Wells P. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406\_1415.
27. Schouten HJ, Geersing GJ, Oudega R, van Delden JJ, Moons KG, Koek HL. Accuracy of the Wells clinical prediction rule for pulmonary embolism in older ambulatory adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:2136\_2141.
28. Guervil DJ, Rosenberg AF, Winterstein AG, Harris NS, Johns TE, Zumberg MS. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Ann Pharmacother* 2011;45:861\_868.
29. van Vlijmen EF, Wiewel-Verschueren S, Monster TB, Meijer K. Combined oral contraceptives, thrombophilia and the risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2016;14:1393\_1403.
30. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study. *Contraception* 2002;65:187\_196.
31. Marti C, John G, Konstantinides S, Combesure C, Sanchez O, Lankeit M, Meyer G, Perrier A. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2015;36:605\_614.
32. 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, Kruip MJ, Vlasveld T, DE Vreede MJ, Huisman MV. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost* 2011;9:1500\_1507.
33. Marcucci M, Iorio A, Douketis JD, Eichinger S, Tosetto A, Baglin T, Cushman M, Palareti G, Poli D, Tait RC, Kyrle PA. Risk of recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: external validation of the Vienna Prediction Model with pooled individual patient data. *J Thromb Haemost* 2015;13:775\_781.
34. Eichinger S, Heinze G, Kyrle PA. D-dimer levels over time and the risk of recurrent venous thromboembolism: an update of the Vienna prediction model. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000467.
35. Eichinger S, Heinze G, Jandek LM, Kyrle PA. Risk assessment of recurrence in patients with unprovoked deep vein thrombosis or pulmonary embolism: the Vienna prediction model. *Circulation* 2010;121:1630\_1636.
36. Rodger MA, Le Gal G, Anderson DR, Schmidt J, Pernod G, Kahn SR, Righini M, Mismetti P, Kearon C, Meyer G, Elias A, Ramsay T, Ortel TL, Huisman MV, Kovacs MJ; REVERSE II Study Investigators. Validating the HERDOO2 rule to guide treatment duration for women with unprovoked venous thrombosis: multinational prospective cohort management study. *BMJ* 2017;356:j1065.
37. Rodger MA, Kahn SR, Wells PS, Anderson DA, Chagnon I, Le GG, Solymoss S, Crowther M, Perrier A, White R, Vickers L, Ramsay T, Betancourt MT, Kovacs MJ. Identifying unprovoked thromboembolism patients at low risk for recurrence who can discontinue anticoagulant therapy. *CMAJ* 2008;179:417\_426.
38. Tosetto A, Testa S, Martinelli I, Poli D, Cosmi B, Lodigiani C, Ageno W, De Stefano V, Falanga A, Nichele I, Paoletti O, Bucciarelli P, Antonucci E, Legnani C, Banfi E, Dentali F, Bartolomei F, Barcella L, Palareti G. External validation of the DASH prediction rule: a retrospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2017;15:1963\_1970.
39. Tosetto A, Iorio A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, Palareti G, Poli D, Tait RC, Douketis J. Predicting disease recurrence in patients with previous unprovoked venous thromboembolism: a proposed prediction score (DASH). *J Thromb Haemost* 2012;10:1019\_1025.
40. Franco Moreno AI, Garcia Navarro MJ, Ortiz Sanchez J, Ruiz Giardin JM. Predicting recurrence after a first unprovoked venous thromboembolism: retrospective validation of the DAMOVES score. *Eur J Intern Med* 2017;41:e15\_e16.
41. Franco Moreno AI, Garcia Navarro MJ, Ortiz Sanchez J, Martin Diaz RM, Madronal Cerezo E, de Ancos Aracil CL, Cabello Clotet N, Perales Fraile I, Gimeno Garcia S, Montero Hernandez C, Zapatero Gaviria A, Ruiz Giardin JM. A risk score for prediction of recurrence in patients with unprovoked venous thromboembolism (DAMOVES). *Eur J Intern Med* 2016;29:59\_64.
42. Astruc N, Ianotto JC, Metges JP, Lacut K, Delluc A. External validation of the modified Ottawa score for risk stratification of recurrent cancer-associated thrombosis. *Eur J Intern Med* 2016;36:e11\_e12.
43. 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;126:448\_454.
44. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91\_99.
45. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Respir J* 2015;45:201\_210.
46. Kuijper PM, Hutten BA, Prins MH, Buller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999;159:457\_460.
47. Ruiz-Gimenez N, Suarez C, Gonzalez R, Nieto JA, Todol JA, Samperiz AL, Monreal M; RIETE Investigators. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008;100:26\_31.
48. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093\_1100.
49. Brown JD, Goodin AJ, Lip GYH, Adams VR. Risk stratification for bleeding complications in patients with venous thromboembolism: application of the HASBLED bleeding score during the first 6 months of anticoagulant treatment. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007901.
50. Klok FA, Hoesel V, Clemens A, Yollo WD, Tilke C, Schulman S, Lankeit M, Konstantinides SV. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment. *Eur Respir J* 2016;48:1369\_1376.
51. Klok FA, Barco S, Konstantinides SV. External validation of the VTE-BLEED score for predicting major bleeding in stable anticoagulated patients with venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2017;117:1164\_1170.
52. 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;368:709\_718.

53. Weitz JI, Lensing AWA, Prins MH, Bauersachs R, Beyer-Westendorf J, Bounameaux H, Brighton TA, Cohen AT, Davidson BL, Decousus H, Freitas MCS, Holberg G, Kakkar AK, Haskell L, van Bellen B, Pap AF, Berkowitz SD, Verhamme P, Wells PS, Prandoni P; EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2017;376:1211\_1222.
54. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368:699\_708.
55. 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;366:1959\_1967.
56. 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;367:1979\_1987.
57. Andreozzi GM, Bignamini AA, Davi G, Palareti G, Matuska J, Holy M, Pawlaczyk-Gabriel K, D\_zupina A, Sokurenko GY, Didenko YP, Andrei LD, Lessiani G, Vison\_a A; SURVET Study Investigators. Sulodexide for the prevention of 18 ESC Guidelines recurrent venous thromboembolism: the Sulodexide in Secondary Prevention of Recurrent Deep Vein Thrombosis (SURVET) study: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 2015;132:1891\_1897.
58. Gue'rin L, Couturaud F, Parent F, Revel MP, Gillaizeau F, Planquette B, Pontal D, Gue'gan M, Simonneau G, Meyer G, Sanchez O. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598\_605.
59. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Group ESCSD. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67\_119.
60. 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;71:772\_775.
61. 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;31:563\_568.
62. Parisi DM, Koval K, Egol K. Fat embolism syndrome. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 2002;31:507\_512.
63. Jorens PG, Van ME, Snoeckx A, Parizel PM. Nonthrombotic pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2009;34:452\_474.
64. 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.
65. Orebaugh SL. Venous air embolism: clinical and experimental considerations. *Crit Care Med* 1992;20:1169\_1177.
66. Bach AG, Restrepo CS, Abbas J, Villanueva A, Lorenzo Dus MJ, Schopf R, Imanaka H, Lehmkuhl L, Tsang FH, Saad FF, Lau E, Rubio AJ, 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:e120\_e141.
67. Muth CM, Shank ES. Gas embolism. *N Engl J Med* 2000;342:476\_482.
68. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, Stein CA, Cole RP. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med* 2003;115:228\_232.