



International Clinical Practice Guideline Recommendations for Acute Pulmonary Embolism

Harmony, Dissonance, and Silence



Marco Zuin, MD, MS,^{a,b,*} Behnood Bikdeli, MD, MS,^{c,d,e,*} Jennifer Ballard-Hernandez, DNP, NP,^{f,g}
Stefano Barco, MD, PhD,^{h,i} Elisabeth M. Battinelli, MD, PhD,^j George Giannakoulas, MD, PhD,^k
David Jimenez, MD, PhD,^{l,m} Frederikus A. Klok, MD, PhD,ⁿ Darsiya Krishnathasan, MS,^{c,d} Irene M. Lang, MD, PhD,^o
Lisa Moores, MD,^p Katelyn W. Sylvester, PHARM D,^q Jeffrey I. Weitz, MD,^{r,s} Gregory Piazza, MD, MS^{c,d}

**Рекомендации по международной клинической практике при острой
тромбоэмболии легочной артерии**

Гармония, диссонанс и тишина

Перевод В.С. Гороховского



Рекомендации по международной клинической практике при острой тромбоэмболии легочной артерии

Гармония, диссонанс и тишина

Marco Zuin, Behnood Bikdeli, Jennifer Ballard-Hernandez, Stefano Barco, Elisabeth M. Battinelli, George Giannakoulas, David Jimenez, Frederikus A. Klok, Darsiya Krishnathasan, d Irene M. Lang, Lisa Moores, Katelyn W. Sylvester, Jeffrey I. Weitz, Gregory Piazza

СОКРАЩЕНИЯ И АББРЕВИАТУРЫ

ASH = Американское общество гематологии

CDI = катетер-направленное вмешательство

СТЕРН = хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

СТРА = компьютерная томография легочной ангиографии (КТЛА)

DOAC = прямой пероральный антикоагулянт (ПОАК)

IVC = нижняя полая вена

LMWH = низкомолекулярный гепарин (НМГ)

NICE = Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи

PE = тромбоэмболия легочной артерии

PERT = Группа реагирования на тромбоэмболию легочной артерии

PESI = индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии

RCT = рандомизированное контролируемое исследование

RV = правый желудочек

TTE = трансторакальная эхокардиография

UFH = нефракционированный гепарин

VKA = антагонист витамина К (АВК)

V/Q = вентиляционно-перфузионное сканирование легких

VTE = венозная тромбоэмболия (ВТЭО)

РЕЗЮМЕ

Несмотря на значительные клинические инновации и бурно развивающиеся научные исследования, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) продолжает представлять собой диагностическую и лечебную проблему во всем мире. Стареющее население, пациенты, живущие с растущим числом хронических заболеваний, особенно онкологических, и все более распространенные различия в здравоохранении предвещают растущее бремя ТЭЛА. В то же время, навигация по расширяющимся стратегиям немедленной и долгосрочной антикоагуляции, а также передовых методов лечения, включая катетерные вмешательства для пациентов с более тяжелой ТЭЛА, становится все более сложной. Соответственно, врачи часто обращаются к клиническим рекомендациям на основе фактических данных для рекомендаций по диагностике и лечению. Однако многочисленные международные рекомендации, неоднородность рекомендаций, а также области неопределенности или упущения могут оставить читателей и врачей без четкого пути лечения. В этом обзоре международных рекомендаций по ТЭЛА мы выделяем ключевые области согласованности, различий и отсутствия рекомендаций (молчания), уделяя особое внимание критическим клиническим и исследовательским потребностям. (JACC. 2024;84:1561–1577) © 2024 Фонд Американского колледжа кардиологии.



Несмотря на значительные инновации в клинической практике и бурно развивающиеся научные исследования, острая тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) по-прежнему представляет собой серьезную диагностическую и лечебную проблему во всем мире. Стареющее население, состоящее из пациентов, живущих с растущим числом хронических заболеваний, которые предрасполагают к венозной тромбоэмболии (ВТЭ), таких как рак, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, предвещает растущее глобальное бремя ТЭЛА. Рост ежегодных показателей заболеваемости ТЭЛА с 1997 по 2013 год в Соединенных Штатах, Европе и Австралии подтвердил такой прогноз.^{1,2} Хотя общие показатели летальности и смертности снизились в Соединенных Штатах и Европе, число смертей, по-видимому, увеличивается в ключевых субпопуляциях, включая молодых и взрослых людей среднего возраста и лиц с более тяжелыми проявлениями.³⁻⁶

Руководства по клинической практике, основанные на доказательных данных, играют важную роль в стандартизации ухода за пациентами с ТЭЛА и помогают врачам, предоставляя комплексные рекомендации по лечению.⁷ Однако, как и в других областях сердечно-сосудистой медицины, неоднородность клинического ведения пациентов с ТЭЛА, особенно в связи с социальными детерминантами здоровья, противоречит этим усилиям.^{8,9} Дальнейшее усложнение лечения пациентов с ТЭЛА заключается в быстро растущем числе вариантов вмешательства, включая катетерную терапию и механические устройства поддержки кровообращения, многие из которых имеют лишь ограниченные доказательства эффективности и безопасности, полученные в ходе рандомизированных исследований.¹⁰ Недостаточные данные для интеграции терапии с использованием устройств для лечения ТЭЛА, а также других ключевых аспектов лечения, таких как изменение образа жизни и последующее наблюдение за краткосрочными и долгосрочными осложнениями, затрудняют способность комитетов по написанию руководств предоставлять четкие и последовательные рекомендации. Множество руководств, научных заявлений и документов по стандартизации, а также многочисленные разногласия и непоследовательность в рекомендациях могут оставить врача без четкого пути лечения.

В этом обзоре мы выделяем ключевые области согласованности, различий и отсутствия рекомендаций между североамериканскими и европейскими клиническими рекомендациями по легочной эмболии, научными заявлениями и документами по



стандартизации, уделяя особое внимание наиболее актуальным клиническим и исследовательским потребностям и направлениям развития.

МЕТОДОЛОГИЯ

При рассмотрении рекомендаций профессионального общества (далее именуемых руководствами) мы сосредоточились на тех, которые были опубликованы на английском языке европейскими или североамериканскими обществами и были основаны на систематическом обзоре доказательств (т. е. заранее определенных и предпочтительно воспроизводимых критериях поиска) и синтезе доказательств (например, критериев оценки, разработки и анализа рекомендаций [GRADE]¹¹).

Некоторые профессиональные общества предоставили сводные документы, связанные с ТЭЛА, без систематического обзора и критики доказательств. Хотя многие такие документы имеют ценность, основанную на экспертном вкладе, в таких документах часто отсутствуют воспроизводимые процессы, и они сопоставимы с экспертными обзорными статьями. Было заранее определено ссылаться на такие документы в каждом конкретном случае, но не включать их в основные сводные цифры для диагностики, прогноза или рекомендаций по лечению. Признавая, что руководства предназначены для предоставления сводки доказательств и общих рекомендаций, а не индивидуального лечения каждого пациента, сводка руководств, представленная здесь, также предназначена для предоставления общих рекомендаций для повседневной клинической практики. Хотя существует много групп пациентов, которым могут потребоваться особые соображения относительно диагностики и лечения ТЭЛА, мы решили выделить конкретные рекомендации для двух распространенных и клинически сложных групп населения: пациенток с беременностью и больных раком. Эти подгруппы пациентов были выбраны по их эпидемиологической важности и влиянию на прогноз.

В настоящем обзоре документы профессионального общества на английском языке были в первую очередь отобраны на основе консенсуса между соавторами и старшим автором в ходе обсуждения с соавторами. Был проведен поиск в PubMed, чтобы убедиться, что не было пропущено ни одного потенциально релевантного руководства («Тромбоэмболия легочной артерии» ИЛИ легочная* И эмболия* ИЛИ тромбоэмболия* И руководство*; дата последнего поиска: 31 декабря 2023 г.). Различия и разногласия во мнениях были рассмотрены на встречах и в электронных сообщениях.



подтверждено Не рассмотрено Не рекомендовано	ESC/ERS ² 	PERT ¹² 	CHEST ¹³ 	ANA ¹⁴ 	ASH ¹⁵ 	NICE ²⁰
Оценка клинической вероятности	a			a		f
Использование D-димера у пациентов с низкой или средней претестовой вероятностью ТЭЛА						
Использование скорректированного по возрасту или скорректированного по вероятности D-димера у пациентов с низкой или средней претестовой вероятностью ТЭЛА					g	g
Использование D-димера у пациентов с высокой претестовой вероятностью ТЭЛА						
Использование критериев исключения тромбоэмболии легочной артерии (PERC)		b			b	
Использование КТЛА в качестве первоначального метода визуализации	c	d			e	
Использование V/Q сканирования легких в качестве первоначального метода визуализации		d				
Диагностические подходы при беременности	h				i	

Рисунок 1 Краткое изложение рекомендаций профессионального общества по диагностике острой ТЭЛА

- a. Оценка с использованием либо клинического суждения, либо проверенного клинического правила прогнозирования, например, шкалы Уэллса²² или Женевы²³.
- b. PERT рекомендует использовать PERC у пациентов с низкой вероятностью претестовой ТЭЛА на основе другого проверенного инструмента (например, Уэллса или Женевы)^{22,23}.
- c. ESC/ERS предлагает дополнительные рекомендации, основанные на результатах СТПА. Они также предлагают рекомендации по альтернативным стратегиям визуализации, которые могут быть использованы.
- d. PERT дает конкретную рекомендацию по использованию портативного V/Q-сканирования или эхокардиографии в случаях, когда СТПА противопоказана или недоступна.
- e. Руководства ASH рекомендуют использовать СТПА, когда V/Q-сканирование невозможно.
- f. NICE рекомендует двухуровневую шкалу Уэллса.
- g. ASH и NICE рекомендуют скорректированный по возрасту d-димер у пациентов старше 50 лет
- h. ESC/ERS комментируют подход к ТЭЛА во время беременности.
- i. ASH представляет конкретные комментарии относительно подхода к ПЭ во время беременности в специальном руководстве¹⁹.
- ANA - Американская кардиологическая ассоциация; ASH - Американское общество гематологов; СТПА - компьютерная томографическая легочная ангиография; ERS Европейское общество кардиологов; ESC - Европейское общество кардиологов; NICE - Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи; PE - тромбоэмболия легочной артерии; PERT - Группа реагирования на тромбоэмболию легочной артерии; V/Q - вентиляционно-перфузионное сканирование легких.

Также были отмечены области неопределенности с надеждой на то, что будущие фундаментальные и клинические исследования продвинули знания в этой области.

Руководства, определенные для этого обзора, были разработаны Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом (ESC/ERS),² Консорциумом группы реагирования на тромбоэмболию легочной артерии (PERT),¹² CHEST (ранее именовавшимся руководством Американской коллегии врачей-пульмонологов),¹³ Американской кардиологической ассоциацией (АНА),¹⁴ Американским обществом гематологов (ASH)¹⁵⁻¹⁹ и Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE)^{20,21}. Некоторые профессиональные общества представили все рекомендации в одном документе, а



другие опубликовали их в нескольких документах. Если последнее имело место для любого заданного вопроса, ссылка была на самый последний документ, который соответствовал критериям приемлемости. Помимо обобщения этих руководств, в конце каждого раздела текущая группа авторов предлагает практические соображения. Следует отметить, что различия в рекомендациях по данным руководств, вероятно, являются многофакторными и частично они были обусловлены временем публикации (и обзором доказательств) или региональными различиями в доступности ресурсов и стратегиях лечения.

ДИАГНОСТИКА ОСТРОЙ ТЭЛА

Необходимость ранней диагностики подчеркивается многочисленными общественными рекомендациями^{2,12,15,20} (рисунок 1). Рекомендации ESC/ERS, NICE, ASH и PERT предлагают использование пошаговых диагностических алгоритмов.^{2,12,15,20} Большинство текущих рекомендаций подчеркивают первоначальную оценку пациента с использованием проверенных оценочных шкал, с различными предпочтениями для таких инструментов, как шкала Уэллс или Женевская шкала.^{22,23} Кроме того в случае невысокой вероятности, все организации рекомендуют тестирование на D-димер для исключения острой ТЭЛА; при этом ESC/ERS² и PERT¹² предлагают использовать скорректированные по возрасту²⁴ или адаптированные по вероятности²⁵ пороговые значения, тогда как NICE²⁰ и ASH¹⁵ предлагают использовать скорректированные по возрасту пороговые значения у пациентов старше 50 лет. ASH,¹⁵ NICE,²⁰ и PERT¹² предлагают использовать критерии исключения тромбоэмболии легочной артерии (PERC)²⁶ у пациентов с низкой вероятностью ТЭЛА до начала обследования, что позволяет идентифицировать подгруппу пациентов, которым дальнейшее обследование не показано. ESC/ERS² не включает Критерии исключения тромбоэмболии легочной артерии²⁶, отмечая, что доказательства для их использования все еще ограничены и могут быть небезопасными для исключения острой ТЭЛА в условиях с ожидаемой более высокой распространенностью ТЭЛА.

Как и в обычной практике, существуют различия в рекомендациях по выбору метода визуализации.²⁷ ESC/ERS,² NICE,²⁰ и PERT¹² подчеркивают, что компьютерная томографическая легочная ангиография (КТЛА) является основным диагностическим инструментом визуализации при острой ТЭЛА. Напротив, рекомендации ASH рекомендуют использовать вентиляционно-перфузионное (В/П) сканирование легких



вместо КТЛА для ограничения воздействия радиации в центрах, способных быстро выполнять исследования и обладающих опытом для своевременной интерпретации результатов.¹⁵ Использование КТЛА рекомендуется, когда В/П сканирование и оценка экспертами невозможны.¹⁵ Руководства ESC/ERS² и PERT¹² предлагают использовать трансторакальную эхокардиографию (ТТЭ), В/П сцинтиграфию легких или легочную ангиографию, если они доступны, в случае противопоказаний или невозможности получить КТЛА. Кроме того, у пациентов с клиническим ухудшением и подозрением на ТЭЛА руководство ESC/ERS для диагностики и прогнозирования рекомендуют прикроватную эхокардиографию или экстренную КТ-ангиографию, в зависимости от доступности и клинических обстоятельств.² Кроме того, рекомендации ESC/ERS² предлагают использовать компрессионное ультразвуковое исследование нижних конечностей в качестве диагностического инструмента у пациентов с признаками ТЭЛА, но не имеющих возможности пройти визуализацию органов грудной клетки для выявления ТЭЛА. Другие профессиональные общества молчат об этом подходе.

В рекомендациях ESC/ERS утверждается, что во время беременности диагноз ТЭЛА следует дополнительно рассматривать при наличии высокой предтестовой вероятности (Женевская оценка) или промежуточной/низкой вероятности при положительном нескорректированном результате D-димера.² В этом контексте первым визуализирующим тестом может быть рентгенография грудной клетки.² Более того, согласно этим рекомендациям, КТ-ангиография с использованием протокола с низкой дозой облучения рекомендуется в качестве основного метода визуализации для исключения ТЭЛА у этой группы населения, особенно если рентгенография грудной клетки имеет отклонения, это может отрицательно сказаться на точности V/Q сканирования.² Поскольку уровни D-димера часто повышаются во время беременности, особенно в третьем триместре, обычный пороговый уровень не подходит во время беременности или в перинатальный период. Вместо этого рекомендации ESC/ERS² предполагают, что использование индивидуальных стратегий, таких как модифицированный алгоритм YEARS, может ограничить ненужные компьютерные томографические исследования.²⁸ Отдельное руководство ASH рассматривает ВТЭ в контексте беременности с единственной рекомендацией использовать V/Q-сканирование в качестве основного метода визуализации.¹⁹ Ни одно из обществ специально не рассматривает диагностические стратегии у пациентов с раком.



ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ. Подозрение на ТЭЛА следует оценивать с помощью подтвержденной предтестовой шкалы вероятности. У пациентов с низкой вероятностью отрицательный результат анализа на D-димер исключает диагноз ТЭЛА, в то время как положительный результат теста или высокая предтестовая начальная вероятность требуют проведения визуализации. В качестве диагностического метода визуализации следует выбирать наиболее доступный и надежный метод в конкретном учреждении. Из-за широкой доступности компьютерной томографии и снижения квалификации в области V/Q-сканирования во многих центрах часто выбирают КТЛА.

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА

После объективного подтверждения диагноза острой ТЭЛА решающую роль играют определение тяжести заболевания, оценка прогноза и обобщение такой информации для стратификации риска у пациентов с ТЭЛА.^{29,30} Стратификация риска может помочь врачам в выборе места оказания помощи (дом, общие лечебные палаты, отделение промежуточной помощи или отделение интенсивной терапии) и оптимального лечения (т. е. следует ли рассматривать расширенные методы лечения).

Существует неоднородность в международных руководствах относительно классификации тяжести ТЭЛА и рекомендуемых инструментов прогнозирования. Пять руководств^{2,12-15} предоставили рекомендации по выявлению ТЭЛА высокого риска (массивной) и признали, что эта подгруппа должна быть определена как устойчивая гипотензия (систолическое артериальное давление < 90 мм рт. ст.^{2,12-14,16} или снижение систолического артериального давления на 40 мм рт. ст. от исходного уровня^{2,12,14,16} или необходимость в поддержке вазопрессорами^{2,14}). Хотя руководства АНА¹⁴ определяют пациентов с ТЭЛА низкого риска как тех, кто гемодинамически стабилен и не имеет признаков деформации правого желудочка (ПЖ), этот документ был опубликован раньше других и не рассматривал включение прогностических оценок. Руководящие документы различаются по подходу к определению дисфункции ПЖ на основе визуализации. В рекомендациях ESC/ERS 2019 года подчеркивается важность комплексной эхокардиографической оценки с такими параметрами, как соотношение диаметров ПЖ/левого желудочка (ЛЖ) $> 1,0$ и систолическая экскурсия плоскости трехстворчатого кольца (TAPSE) < 16 мм, что соответствует дисфункции ПЖ.² На основании оценки КТ-ангиографии в рекомендациях ESC/ERS 2019 года указано, что соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ не менее 1,0 соответствует дисфункции ПЖ.² В



научном заявлении АНА 2011 года дисфункция ПЖ при визуализации определяется как соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ $> 0,9$ или систолическая дисфункция ПЖ при эхокардиографии или соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ $> 0,9$ при КТ-ангиографии.¹⁴ Документ PERT одобряет оценку дисфункции ПЖ с помощью эхокардиографии или КТ-ангиографии, но не дает конкретных определений.¹² Документы CHEST, AHA и NICE не содержат конкретных рекомендаций по оценке и определению дисфункции ПЖ.^{13,15,20} Использование валидированной прогностической шкалы, такой как индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии (PESI)³¹ или его упрощенной версии^{29,32}, одобрено руководствами ESC/ERS², PERT¹² и AHA¹⁶. Шкала PESI основана на 11 переменных с различным весом, что позволяет идентифицировать пациентов с низким риском 30-дневной смертности (классы PESI I и II)³¹. Однако из-за сложности PESI для выявления пациентов с низким риском 30-дневной смертности часто используется упрощенная версия, оценивающая возраст, анамнез рака, анамнез хронического сердечно-легочного заболевания, частоту сердечных сокращений, систолическое артериальное давление и уровень насыщения оксигемоглобином³². Руководства ESC/ERS² и CHEST¹³ также предлагают оценку размера и функции ПЖ для выявления пациентов с низким риском острой ТЭЛА. Только 4 руководства (ESC/ERS,² PERT,¹² АНА,¹⁴ и AHA¹⁵) содержат рекомендации по выявлению гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА промежуточного риска (субмассивной). Хотя АНА¹⁴ и AHA¹⁵ рекомендуют диагностировать ТЭЛА промежуточного риска при обнаружении дисфункции или деформации ПЖ, руководства ESC/ERS² и PERT¹² далее подразделяют эту группу на категории промежуточного низкого риска и промежуточного высокого риска, требуя как дисфункции ПЖ при визуализации, так и повышения по крайней мере 1 биомаркера, как правило, обычного сердечного тропонина.³³ В недавнем исследовании, сравнивающем высокочувствительный и традиционный тропонин I, высокочувствительный тропонин I выявил дополнительных пациентов с «положительным» тропонином, но не улучшил выявление пациентов, страдающих от неблагоприятных событий³³ (рисунок 2). Повышение маркеров дисфункции ПЖ, таких как натрийуретический пептид типа В или N-концевой про-натрийуретический пептид типа В, может предоставить дополнительную прогностическую информацию. Однако эти маркеры еще не использовались для принятия решений о лечении в рандомизированных контролируемых исследованиях.²



ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ. Стратификация риска на основе синтеза оценки клинической тяжести, сердечных биомаркеров и визуализационных доказательств дисфункции ПЖ является критически важным компонентом оценки пациентов с ТЭЛА

СОРТИРОВКА ПРИ ТЭЛА И УРОВЕНЬ ПОМОЩИ

Недавний тренд в сторону ведения на дому и ранней выписки пациентов с острой ТЭЛА с низким риском поддерживается рекомендациями ESC/ERS,² CHEST,¹³ NICE,²⁰ и ASH¹⁶. ESC/ERS² и ASH¹⁶ предлагают особые критерии отбора пациентов, предполагающие использование клинических оценок.

ESC/ERS² предлагают использовать шкалу PESI или упрощенную шкалу PESI^{31,32} (или, в качестве альтернативы, критерии Hestia³⁴) для клинической сортировки. В частности, при отсутствии аномальной визуализации ПЖ на эхокардиографии или КТ-ангиографии и при благоприятном счете PESI/упрощенной PESI/Hestia^{31,32,34} необходимо рассмотреть возможность ранней выписки и домашнего лечения. Рекомендации CHEST¹³ касаются практических аспектов домашнего ухода, таких как использование прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). Недавнее исследование HOME-PE³⁵ подтвердило безопасность и осуществимость домашнего лечения пациентов с ТЭЛА, отобранных либо по упрощенным критериям PESI, либо по критериям Hestia.³² Во всех документах подчеркивается важность адекватного доступа к последующему медицинскому обслуживанию и приверженности пациентов соблюдению режима приема лекарств. Заявление АНА 2011¹¹⁴ исключает обсуждение домашнего ухода, сосредоточившись на более тяжелых случаях ТЭЛА..

Междисциплинарные группы реагирования на тромбоэмболию легочной артерии (PERT)¹² в настоящее время считаются неотъемлемыми компонентами лечения пациентов с ТЭЛА во многих учреждениях и определяют ранние решения по лечению, особенно у пациентов с более тяжелыми проявлениями. Из руководящих документов только ESC/ERS² и PERT¹² отстаивают свою роль, рекомендуя рассмотреть возможность создания такой команды, когда позволяют ресурсы. Существует неоднородность относительно того, какие специальности включают междисциплинарная группа реагирования на ТЭЛА в разных учреждениях. Хотя руководства рекомендуют инклюзивную многопрофильную бригадную помощь при ТЭЛА, документы не уточняют, какие узкие специальности требуются. Кроме того, руководства ESC/ERS² и PERT¹² подчеркивают роль бригадной помощи в принятии клинических решений



относительно реперфузионной терапии. Хотя ASH¹⁶ признает растущее использование PERT, оно признает отсутствие высококачественных доказательств, демонстрирующих улучшение результатов у пациентов с ТЭЛА, и, таким образом, не дает конкретных рекомендаций (рисунок 2).

ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ. Ведение в домашних условиях поощряется у пациентов с ТЭЛА низкого риска, надежной приверженностью к лечению и адекватной медицинской поддержкой. Рекомендуются междисциплинарные группы реагирования на ТЭЛА, основанные на консенсусном мнении, в контексте ограниченных высококачественных доказательств, указывающих на улучшение результатов.

подтверждено Не рассмотрено Не рекомендовано	ESC/ERS ² 	PERT ¹² 	CHEST ¹³ 	ANA ¹⁴ 	ASH ¹⁵ 	NICE ²⁰
Рекомендация по стратификации риска			a			
Есть определение ТЭЛА с низким уровнем риска						
Есть определение ТЭЛА промежуточного риска (субмассивной)						
Есть определение ТЭЛА промежуточно-низкого риска						
Есть определение ТЭЛА промежуточно-высокого риска						
Есть определение прогрессирования ТЭЛА						
Есть определение ТЭЛА высокого риска (массивной)						
Ранняя выписка или полное лечение на дому при тромбоэмболии легочной артерии низкого риска	c			b		
Использование мультидисциплинарной команды PERT				b	d	

Рисунок 2 Рекомендации по стратификации риска, ведению на дому и использованию многопрофильных бригад реагирования при острой ТЭЛА в руководствах

- В то время как рекомендации CHEST были сосредоточены на антитромботической терапии при ВТЭ, общая концепция стратификации риска обсуждается в документе
- Заявление ANA не рассматривает уход на дому. Оно также предшествовало разработке PERT и не рассматривает использование PERT.
- ESC/ERS также рассматривает, необходима ли оценка функции правого желудочка, в дополнение к клинической оценке, перед отправкой пациентов домой. Хотя это и не является частью рекомендации, авторы отмечают, что, учитывая «легкость и минимальные дополнительные усилия по оценке размера и функции ПЖ при поступлении с помощью эхокардиографии или при КТ-ангиографии, выполненной для диагностики самого события ТЭЛА, разумно исключить дисфункцию ПЖ и тромбы в правом сердце, если планируется немедленная или ранняя (в течение первых 24–48 ч) выписка пациента».
- Использование PERT рассматривается, но без конкретных рекомендаций из-за отсутствия данных. Расшифровка аббревиатур дана в рисунке 1.



НЕМЕДЛЕННАЯ АНТИКОАГУЛЯЦИЯ

Среди профессиональных сообществ существует консенсус о необходимости рассмотрения эмпирической терапевтической антикоагуляции при подозрении на ТЭЛА во время ожидания результатов подтверждающих тестов у пациентов с промежуточной или высокой вероятностью ТЭЛА до выполнения исследования, при условии, что риск кровотечения низкий^{2,14,20} (рисунок 3). У пациентов с подтвержденной ТЭЛА терапевтическая антикоагуляция является краеугольным камнем лечения. Выбор антикоагулянта различается в зависимости от тяжести ТЭЛА. Руководства ESC/ERS² рекомендуют антикоагуляцию нефракционированным гепарином (НФГ), включая инъекцию болюса с поправкой на вес, как можно скорее у пациентов с подозрением на ТЭЛА высокого риска. Аналогичным образом, руководства ESC/ERS,² PERT,¹² и NICE²⁰ рекомендуют НФГ при гемодинамически нестабильной ТЭЛА, если рассматриваются такие расширенные методы лечения, как экстракция тромба, фибринолиз или хирургическое вмешательство. НФГ часто используется при ТЭЛА высокого и промежуточного высокого риска для минимизации перипроцедурного кровотечения при назначении расширенных методов лечения, таких как системный фибринолиз или катетерное вмешательство. Однако большинству пациентов не удается достичь и постоянно поддерживать терапевтическое активированное частичное тромбопластиновое время в течение первых 48 часов после постановки диагноза со стандартными номограммами дозирования НФГ.³⁶ Из-за беспокойства по поводу субтерапевтической или супратерапевтической антикоагуляции в первые часы после диагностики ТЭЛА можно рассмотреть более тщательный мониторинг адекватности НФГ. Хотя определение анти-Ха активности и было предложено в качестве предпочтительного метода мониторинга НФГ, консенсус среди основанных на фактических данных клинических практических рекомендаций отсутствует, а данные, подтверждающие такую рекомендацию, ограничены.^{37,38} Умеренно качественные доказательства показывают, что фиксированная доза низкомолекулярного гепарина (НМГ) связана с более низкой частотой рецидивирующей ВТЭ и массивного кровотечения по сравнению с НФГ.³⁹ Пациентов с ТЭЛА низкого риска и пациентов с ТЭЛА промежуточного-низкого риска можно лечить с помощью ПОАК с момента постановки диагноза, хотя дабигатрану и эдоксабану требуется короткий курс начальной гепаринотерапии^{2,12,13} Парентеральные прямые ингибиторы тромбина, такие как аргатробан или бивалирудин, можно использовать вместо НФГ, в то время как



фондапаринукс можно использовать вместо НМГ у пациентов с анамнезом или подозрением на гепарин-индуцированную тромбоцитопени.^{2,14,18} Пероральная антикоагуляция с помощью ПОАК рекомендуется вместо антагонистов витамина К (АВК), таких как варфарин, за исключением пациентов с тяжелым заболеванием почек с клиренсом креатинина <15 мл/мин; и тех, кто принимает мощные индукторы или ингибиторы р-гликопротеина и/или СYP3A4, такие как фенитоин, карбамазепин или коназолы; а также у пациентов с антифосфолипидным синдромом.^{2,12-14,16,20}

подтверждено Не рассмотрено Не рекомендовано	ESC/ERS ² 	PERT ¹² 	CHEST ¹³ 	ANA ¹⁴ 	ASH ¹⁶ 	NICE ²⁰
Терапевтическую антикоагуляцию следует начинать в ожидании результатов диагностики, если предварительная вероятность ТЭЛА средняя или высокая, а риск кровотечения низкий.						a
Терапевтическую антикоагуляцию следует назначать всем пациентам с подтвержденной ТЭЛА, не имеющим противопоказаний.				b		
Немедленный выбор антикоагулянта при ТЭЛА высокого риска, если рассматриваются расширенные методы лечения: нефракционированный гепарин						
Немедленная антикоагулянтная терапия при ТЭЛА среднего и высокого риска, не требующая расширенной терапии: НМГ или ПОАК (при отсутствии противопоказаний)					c	
Немедленный антикоагулянт выбора при ТЭЛА низкого риска: ПОАК (при отсутствии противопоказаний)	d				c	
Немедленный антикоагулянт выбора у пациентов с ГИТ или ГИТ в анамнезе: парентеральный прямой ингибитор тромбина или фондапаринукс	e			f	g	
Для пероральной антикоагуляции на этапе лечения ТЭЛА рекомендуется использовать ПОАК вместо АВК, если только нет тяжелого заболевания почек, сопутствующего приема взаимодействующих препаратов или антифосфолипидного синдрома.	f					

Рисунок 3 Рекомендации профессионального общества по немедленной антикоагуляции при острой ТЭЛА

- a. Если ТЭЛА маловероятна, но D-димер нельзя предложить в течение 4 часов, руководства NICE 2020 рекомендуют временную антикоагуляцию во время ожидания результатов.
- b. Терапевтическая антикоагуляция с помощью НМГ, внутривенного/подкожного гепарина или фондапаринукса рекомендуется всем пациентам с подтвержденной ТЭЛА.
- c. ASH не различает выбор препаратов в зависимости от остроты оказания помощи.
- d. Для немедленного лечения с помощью ПОАК аликсабан и ривароксабан можно начинать немедленно, тогда как эдоксабан и дабигатран требуют короткого курса начального лечения с использованием схем на основе гепарина.
- e. В официальных рекомендациях нет предпочтения парентеральной или пероральной антикоагуляции при ТЭЛА среднего или низкого риска; НМГ или фондапаринукс предпочтительнее НФГ.
- f. АНА рекомендует данапароид, лепирудин, аргатробан или бивалирудин; ESC/ERS 2019 рекомендует фондапаринукс при аллергии или неблагоприятной реакции на НМГ.
- g. ASH дает конкретные комментарии по лечению ГИТ при ВТЭ в специальном руководстве¹⁸.

У пациентов с негастроинтестинальным раком и ТЭЛА, которым не требуется НФГ, руководства CHEST¹³ и NICE²⁰ рекомендуют использовать ПОАК вместо НМГ. Напротив, руководства ESC/ERS² и ASH¹⁷ рекомендуют либо ПОАК, либо НМГ.



Апиксабан или НМГ могут быть предпочтительным вариантом у пациентов со злокачественными новообразованиями люминального отдела ЖКТ в соответствии с руководствами CHEST¹³. Начальную антикоагуляцию у беременных пациенток с ТЭЛА комментируют только руководства ESC/ERS² и предлагают использовать НМГ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ. Антикоагулянтную терапию следует начинать, ожидая результатов подтверждающего диагностического тестирования, если предтестовая вероятность средняя или высокая, а риск кровотечения низкий. После подтверждения диагноза ТЭЛА все пациенты без противопоказаний должны получать антикоагулянтную терапию. Пациенты с ТЭЛА низкого и, вероятно, промежуточно-низкого риска могут лечиться с помощью ПОАК. Для пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска руководства не содержат подробных рекомендаций, и на практике наблюдается неоднородность. Выбор НФГ, НМГ или ПОАК зависит от местного опыта и конкретных обстоятельств.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Учитывая ограничения в доказательной базе и отсутствие особого внимания к этому аспекту, большинство руководств умалчивают о деталях поддерживающей терапии.

В руководствах ESC/ERS 2019 года² приводятся общие соображения о фармакологической поддерживающей терапии.

Умеренные инфузионная нагрузка под контролем инвазивного мониторинга, УЗИ или клинического мониторинга является разумной для пациентов с низким центральным венозным давлением. Использование фуросемида у нормотензивных пациентов с ТЭЛА среднего риска улучшает диурез, но не ранние гемодинамические результаты⁴⁰ и не обсуждалось в руководствах. Вазопрессоры, такие как норадреналин, могут улучшить гемодинамику при шоке, тогда как роль добутамина и левосимендана остается на рассмотрении и ограничивается определенными состояниями, такими как низкий сердечный индекс. Вазодилататоры, включая ингаляционный оксид азота и ингаляционные или внутривенные простаноиды, могут улучшить функцию ПЖ, особенно у пациентов с признаками повышенного легочного сосудистого сопротивления, однако доказательства, подтверждающие их безопасность и эффективность, отсутствуют.⁴¹ Ни в одном из рассмотренных руководств не представлено официальных рекомендаций относительно использования



фармакологической терапии для поддерживающего лечения пациентов с ТЭЛА высокого риска.

Решение о начале поддерживающей терапии с помощью веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации должно основываться на местном опыте, гемодинамических параметрах и возможностях увеличения долгосрочного положительного результата в виде отсутствия инвалидизации и осложнений.⁴² Хотя в рекомендациях ESC/ERS 2019 г.² дано определение шока, в последних рекомендациях CHEST¹³ и ASH¹⁶ его нет. К сожалению, универсального определения шока при острой ТЭЛА все еще нет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ. В отсутствие консенсусных рекомендаций и строгих клинических доказательств выбор поддерживающей терапии для пациентов с ТЭЛА остается на усмотрение врача и местного опыта и является важной областью неудовлетворенной потребности в исследованиях.

РАСШИРЕННЫЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Хотя все упомянутые руководства рекомендуют реперфузионную терапию в качестве первой линии при ТЭЛА высокого риска, определенность (или уровень) доказательств, подтверждающих рекомендации, различается в разных документах. Кроме того, неоднородность факторов риска, патофизиологии, клинических проявлений ВТЭ и социальных детерминант здоровья может изменить использование реперфузионной терапии в разных группах населения.

Согласно всем руководствам, пациентам с гемодинамически нестабильной ТЭЛА, определяемой как систолическое артериальное давление <90 мм рт. ст., или при остановке сердца требуется быстрое восстановление легочной перфузии и газообмена, а также облегчение повышенной постнагрузки на ПЖ для предотвращения ухудшения состояния и смерти.^{2,12-15} Хотя системный фибринолиз рекомендуется в качестве первичной реперфузионной терапии при ТЭЛА высокого риска,^{2,12-14,16} определенность (или уровень) доказательств, подтверждающих рекомендации, различается в разных документах. Первичные доказательства в пользу системного фибринолиза при ТЭЛА высокого риска получены в одном рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), в котором приняли участие 8 пациентов.⁴³ Дополнительные доказательства получены из наблюдательных исследований и эпидемиологических анализов. В клинической практике системный фибринолиз по-прежнему недостаточно используется



у пациентов с высоким риском.⁴⁴ Хотя предполагалось, что реперфузионная терапия может влиять на долгосрочные результаты, в настоящее время нет доказательств, подтверждающих ее использование для профилактики последствий после ТЭЛА, включая хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (ХТЭЛГ).⁴⁵ Хирургическая эмболэктомия остается альтернативой системному фибринолизу в центрах с соответствующей инфраструктурой, клиническим персоналом и опытом проведения процедур.^{2,12,14} Существует общее согласие между европейскими и американскими руководствами в отношении избегания рутинного применения системного фибринолиза при ТЭЛА промежуточного-высокого риска (субмассивной), вызванной риском крупного кровотечения, особенно внутримозгового кровотечения.^{2,10,12-14}

	ESC/ ERS ²	PERT ¹²	CHEST ¹³	ANA ^{10,14}	ASH ¹⁶	NICE ²⁰
подтверждено Не рассмотрено Не рекомендовано						
Системный фибринолиз у гемодинамически нестабильных пациентов с ТЭЛА						
Системный фибринолиз у гемодинамически стабильных пациентов с ухудшением гемодинамики и/или дыхания						
Системный фибринолиз с уменьшенной дозой		b				
Рутинное использование системного фибринолиза у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА						
Хирургическая эмболэктомия у пациентов с гемодинамически нестабильной ТЭЛА						e
КНФ у пациентов с нестабильной гемодинамикой при ТЭЛА, у которых системный фибринолиз оказался неэффективным или противопоказан					c	f
КНФ у пациентов, находящихся в стабильном состоянии, если наблюдается ухудшение гемодинамики и/или дыхания					d	f
Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО)	a					

Рисунок 4 Краткое изложение рекомендаций профессионального общества по передовым методам лечения острой легочной эмболии

- a. ЭКМО можно рассматривать в сочетании с хирургической эмболэктомией или катетерной терапией у пациентов с рефрактерным кардиогенным шоком.
- b. У пациентов с высоким риском и относительными противопоказаниями к системному фибринолизу.
- c. В центрах с соответствующей инфраструктурой, клиническим персоналом и опытом проведения процедур.
- d. АSH предпочитает системный фибринолиз и поддерживает тщательный мониторинг сердечно-сосудистой системы для оперативного выявления развития гемодинамических нарушений.
- e. Хирургическая тромбэктомия может иногда проводиться у пациентов с опасной для жизни ТЭЛА.
- f. Катетерная эмболэктомия должна использоваться только в рамках исследовательских протоколов из-за отсутствия адекватных подтверждающих клинических испытаний.

За последнее десятилетие катетер-направленные вмешательства (CDI) вызвали растущий интерес к реперфузии ЛЭ у лиц с противопоказаниями к системному фибринолизу (или после его неудачи)¹⁰. Эти методы лечения можно разделить на 2 основные категории: катетер-направленный фибринолиз и катетерная эмболэктомия⁴⁶.



Все руководства предлагают использовать CDI с различными степенями рекомендаций в качестве терапии спасения после неудачи системной реперфузии или у лиц с высоким риском кровотечения^{2,12-14,16,20}. Однако среди различных международных руководств нет универсального консенсуса относительно использования CDI, во многом из-за пробелов в доказательствах. Недавно в руководстве NICE²⁰ было заявлено, что для ТЭЛА среднего или высокого риска, когда подходят альтернативные методы реперфузионной терапии, катетерная эмболэктомия должна использоваться только в рамках исследовательских протоколов из-за отсутствия адекватных поддерживающих клинических испытаний²¹ (рисунок 4). У пациентов с ТЭЛА среднего и высокого риска несколько текущих рандомизированных исследований (NCT04790370, NCT05111613, NCT06055920, NCT05684796, NCT05591118) изучают эффективность и безопасность CDI с точки зрения ранних и долгосрочных клинических результатов. Рандомизированные исследования⁴⁷⁻⁴⁹ и одногрупповые исследования с гемодинамическими результатами продемонстрировали, что методы катетер-направленной реперфузии связаны с временным улучшением дисфункции ПЖ в течение 24-48 часов и снижением тромботической нагрузки.⁴⁷⁻⁵⁴ Доступные доказательства, сравнивающие безопасность и эффективность CDI со стандартной антикоагуляцией у пациентов с ТЭЛА среднего риска, остаются ограниченными.

Примечательно, что ни одно из текущих руководств не рассматривает полезность передовых методов лечения для снижения долгосрочной смертности, предотвращения стойкой дисфункции ПЖ, улучшения качества жизни и предотвращения последствий синдрома пост-ТЭЛА и ХТЭЛГ.⁴⁵

ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ. Системный фибринолиз остается наиболее широко рекомендуемым методом реперфузии для снижения смертности при ТЭЛА высокого риска. Роль реперфузии и оптимальная модальность при ТЭЛА среднего-высокого риска остаются неясными и лучше всего изучаются во множестве текущих и предстоящих РКИ.

ФИЛЬТРЫ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ

Соответствующие данные, полученные из объединенных результатов проспективных контролируемых исследований по разным показаниям, свидетельствуют о том, что ограниченное использование нижней полой вены (НПВ) по сравнению с неиспользованием связано со снижением риска последующей ТЭЛА за счет увеличения



последующего тромбоза глубоких вен без существенной разницы в смертности.⁵⁵ Для пациентов с ТЭЛА, которые могут получать антикоагулянтную терапию, РКИ не выявило дополнительных преимуществ от рутинного использования фильтров НПВ.⁵⁶ Наиболее широко согласованными показаниями для фильтров НПВ в руководствах являются острые противопоказания к системной антикоагуляции у пациентов с острой ТЭЛА и рецидивирующая ТЭЛА, несмотря на адекватное введение и корректировку антикоагуляции. Для нескольких других клинических сценариев наблюдается выраженная гетерогенность в руководствах, в значительной степени из-за ограниченных доступных высококачественных доказательств ^{2,12-14,16}

ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ. Использование фильтра нижней полой вены рекомендуется пациентам с острой ТЭЛА и противопоказаниями к антикоагуляции или рецидивирующей ТЭЛА, несмотря на соответствующую терапевтическую антикоагуляцию.

ПОСЛЕДУЮЩАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Соответствующее последующее наблюдение после постановки диагноза ТЭЛА включает визиты к обычным медицинским работникам и специалистам, клиническое обследование и неинвазивную визуализацию.

Это долгосрочное наблюдение имеет решающее значение для оценки оптимального восстановления, эффективности антикоагуляции и потенциальных осложнений в виде кровотечения, а также для оценки рецидивирующих событий ВТЭ; потенциальных осложнений, связанных с ТЭЛА, таких как пост-ТЭЛА-синдром и ХТЭЛГ; и влияния на качество жизни.² Только руководства ESC/ERS² и PERT¹² рекомендуют последующее посещение через 3–6 месяцев после выписки.

Руководства ESC/ERS,² АНА,¹⁴ и PERT¹² поддерживают использование неинвазивных методов визуализации, включая трансторакальную эхокардиографию и, в отдельных случаях, натрийуретические пептиды, а также тест с 6-минутной ходьбой¹² и/или кардио-легочное нагрузочное тестирование² для оценки наличия легочной гипертензии, особенно у пациентов с постоянной и иным образом необъяснимой одышкой или нарушенной толерантностью к физической нагрузке через 3 месяца после острого события. Для выявления несоответствующих дефектов перфузии может быть полезным V/Q сканирование.^{2,12,14} Руководства ESC/ERS,² PERT¹² и АНА¹⁴ предполагают, что



симптоматические пациенты с легочной гипертензией и/или несоответствующими дефектами перфузии должны проходить обследование в специализированном центре с опытом лечения хронических тромбоэмболических заболеваний, включая ХТЭЛГ. Обсуждение лечения синдрома пост-ТЭЛА в международных руководствах ограничено **ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ.** Хотя рекомендации руководств ограничены, и во многих руководствах не содержится четких указаний относительно того, как контролировать пациентов с течением времени, клиническое наблюдение, включая визуализацию, после острой ТЭЛА служит нескольким важным целям: для оценки рецидивирующих событий, для скрининга осложнений кровотечения, для выявления потенциальных последствий после ТЭЛА и для оценки пациентов с постоянной или впервые возникшей одышкой, а также признаками ХТЭЛГ. Рутинное использование последующей КТЛА или V/Q-сканирования не оправдано. Однако рассмотрение последующей трансторакальной эхокардиографии или V/Q сканирования может быть разумным для дальнейшей оценки пациентов с остаточными симптомами или тяжелой дисфункцией ПЖ соответственно.

ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ

Клинические практические руководства и научные заявления по лечению ПЭ в значительной степени умалчивают о роли и значимости рекомендаций по изменению образа жизни после ТЭЛА ^{2,12-14,16,20}.

Вероятно, это связано с отсутствием хорошо спланированных РКИ, посвященных изменению образа жизни. Тем не менее, изменение образа жизни, такое как отказ от курения и регулярная физическая активность, может снизить повышенный риск артериальных сердечно-сосудистых заболеваний, а также синдрома пост-ТЭЛА.⁵⁷

Несмотря на скудность высококачественных доказательств, специально изучающих изменение образа жизни у популяции после ТЭЛА, недавний клинический доклад ESC/ERS⁵⁸ предложил провести систематическую оценку сердечно-сосудистого риска у выживших после ТЭЛА, и особенно у тех, у кого была неспровоцированная ТЭЛА или ожирение, в соответствии с другими текущими рекомендациями для населения в целом.^{58,59} В документе АНА Life's Essential ⁸ представлена всеобъемлющая структура для сосредоточения внимания на ключевых изменениях образа жизни для улучшения



здоровья сердечно-сосудистой системы, подчеркивающая компоненты здорового питания, физической активности, избегания воздействия никотина, здорового сна, поддержания здорового индекса массы тела и контроля липидов крови, уровня глюкозы в крови и артериального давления.⁶⁰ После острой ТЭЛА ведение пациента должен быть сосредоточено на изменениях образа жизни, направленных на содействие восстановлению и минимизация риска будущих сердечно-сосудистых заболеваний.⁵⁷ Кардиопульмональное нагрузочное тестирование рекомендуется в отдельных случаях после ТЭЛА в соответствии с рекомендациями ESC/ERS.² **ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ.** Хотя ограничения в доказательствах привели к относительному молчанию в рекомендациях ТЭЛА, изменения образа жизни, включая отказ от курения, могут быть оправданы для снижения факторов риска рецидивирующей ВТЭ и других сердечно-сосудистых осложнений.

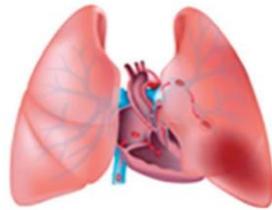
ИНТЕНСИВНОСТЬ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯЦИИ

Международное общество по тромбозу и гемостазу,⁶¹ CHEST,¹³ и рекомендации ESC/ERS² дают представление об основных и второстепенных провоцирующих факторах ВТЭ, тогда как рекомендации ESC/ERS² классифицировали пациентов на 3 отдельные категории риска долгосрочного рецидива ВТЭ: низкий, промежуточный и высокий риск. Пациенты с основными транзиторными или обратимыми факторами риска (связанными с более чем 10-кратным увеличением риска ВТЭ), такими как операция под общим наркозом продолжительностью >30 минут или иммобилизация в течение 3 дней из-за острого заболевания или обострения хронического состояния, относятся к категории низкого риска с предполагаемой частотой рецидива ВТЭ <3% в год. Наоборот, те, у кого есть транзиторные или обратимые факторы (связанные с 10-кратным увеличением риска ВТЭ), включая воспалительное заболевание кишечника или активное аутоиммунное заболевание, относятся к группе промежуточного риска с предполагаемым риском рецидива ВТЭ от 3% в год до 8% в год. Наконец, пациенты, у которых была ТЭЛА и которые имеют активный рак, имели 1 или более предыдущих эпизодов ВТЭ без основных транзиторных или обратимых факторов или имеют



антифосфолипидный синдром, считаются имеющими высокий риск рецидива ВТЭ с предполагаемым риском, превышающим 8% в год.

Руководства ESC/ERS,² ASH,¹⁶ и CHEST¹³ рекомендуют не менее 3 месяцев терапевтической антикоагуляции для первичного периода лечения, если нет противопоказаний. Напротив, для вторичной профилактики или длительной терапии руководящие документы рекомендуют учитывать обстоятельства инцидента и наличие постоянных факторов риска.^{2,13,16,20} Руководства, которые касаются продолжительности антикоагуляции, последовательны в рекомендациях по прекращению приема антикоагулянтов у пациентов с ТЭЛА, спровоцированной основными транзиторными факторами риска при отсутствии постоянных факторов риска.^{2,13,16,20} Аналогичным образом, руководства рекомендуют или предлагают длительную антикоагуляцию для пациентов с активным раком и тех, у кого есть продолжающееся воспалительное заболевание или неспровоцированная ТЭЛА (хотя с разной силой рекомендации). Напротив, есть неоднородность в рекомендациях относительно продолжительности антикоагулянтной терапии при ТЭЛА, спровоцированной незначительными транзиторными факторами риска. Руководства NICE²⁰ и ASH¹⁶ не различают основные (например, госпитализация, длительная иммобилизация, хирургическое вмешательство и травма) и второстепенные транзиторные факторы риска (например, оральные контрацептивы, беременность и длительные поездки) и предлагают прекратить антикоагуляцию после первичного периода лечения. Руководства ESC/ERS² рекомендуют рассматривать продленную антикоагуляцию более 3 месяцев у пациентов с постоянными факторами риска или у пациентов с ТЭЛА в условиях незначительного временного фактора риска.² Рекомендации для этой категории подкреплены более низкими степенями доказательств и экспертным мнением и должны сопровождаться рассмотрением риска кровотечения как части совместного принятия решений. Для рецидивирующей ТЭЛА в условиях транзиторного провоцирующего фактора риска (руководства ESC/ERS² квалифицируют это как основной временный или обратимый фактор риска) только руководства ASH¹⁶ конкретно предлагают прекратить антикоагуляцию после первичного лечения рецидивирующего события. За пределами этих условий руководства рекомендуют или предлагают продолжать антикоагуляцию в течение неопределенного срока при рецидивирующих событиях.



Рекомендации по образу жизни после ТЭЛА

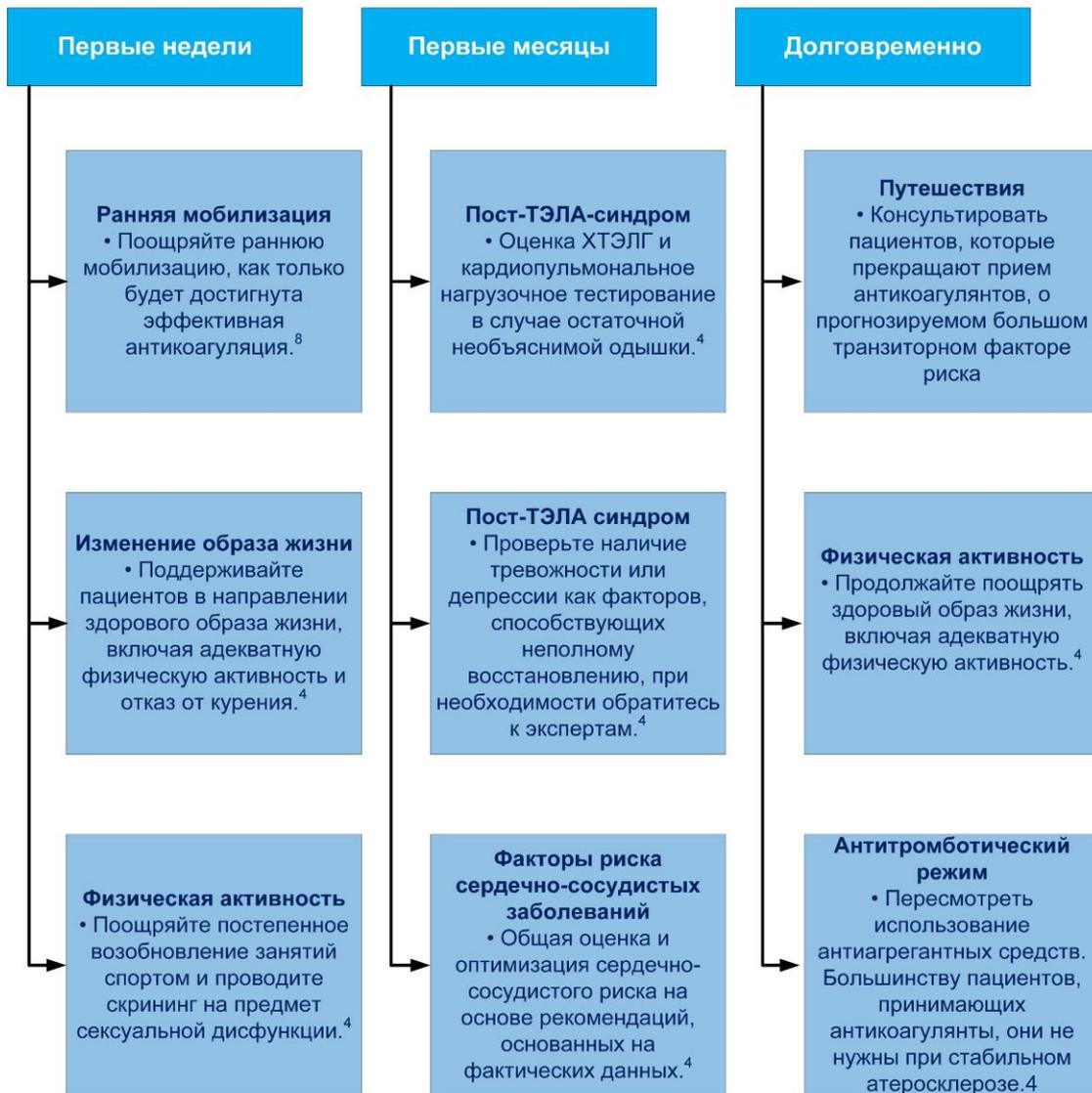


Рисунок 5. Краткое изложение рекомендаций по образу жизни после ПЭ.

Возобновление ходьбы рекомендуется после начала терапевтической антикоагуляции⁷², с повышением активности по мере переносимости. Изменения образа жизни и оптимизация сердечно-сосудистого риска должны рассматриваться как на начальном этапе, так и во время последующих визитов. Ранее последующее наблюдение должно оценивать симптомы синдрома постлегочной эмболии и рассматривать ограничения физической нагрузки как признак хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, наряду с скринингом психического здоровья. Долгосрочное последующее наблюдение должно консультировать о профилактических мерах, если антикоагуляция прекращена, и предстоит серьезная операция. Большинство со стабильным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием на антикоагуляции, вероятно, не нуждаются в продолжении антиагрегантной терапии.⁵⁷

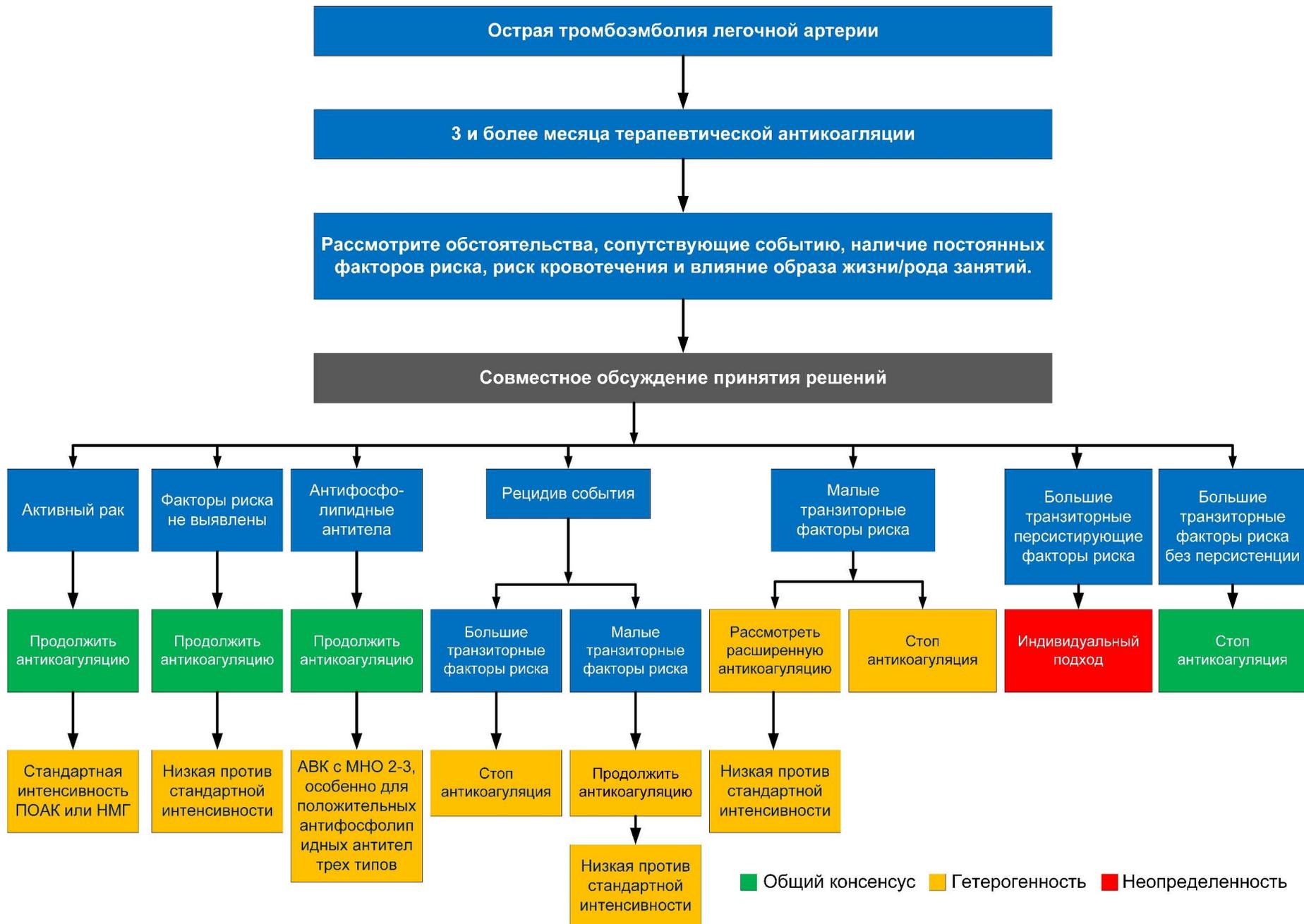


Рисунок 6. Международный алгоритм оптимальной продолжительности и интенсивности антикоагулянтной терапии при тромбоземболии легочной артерии



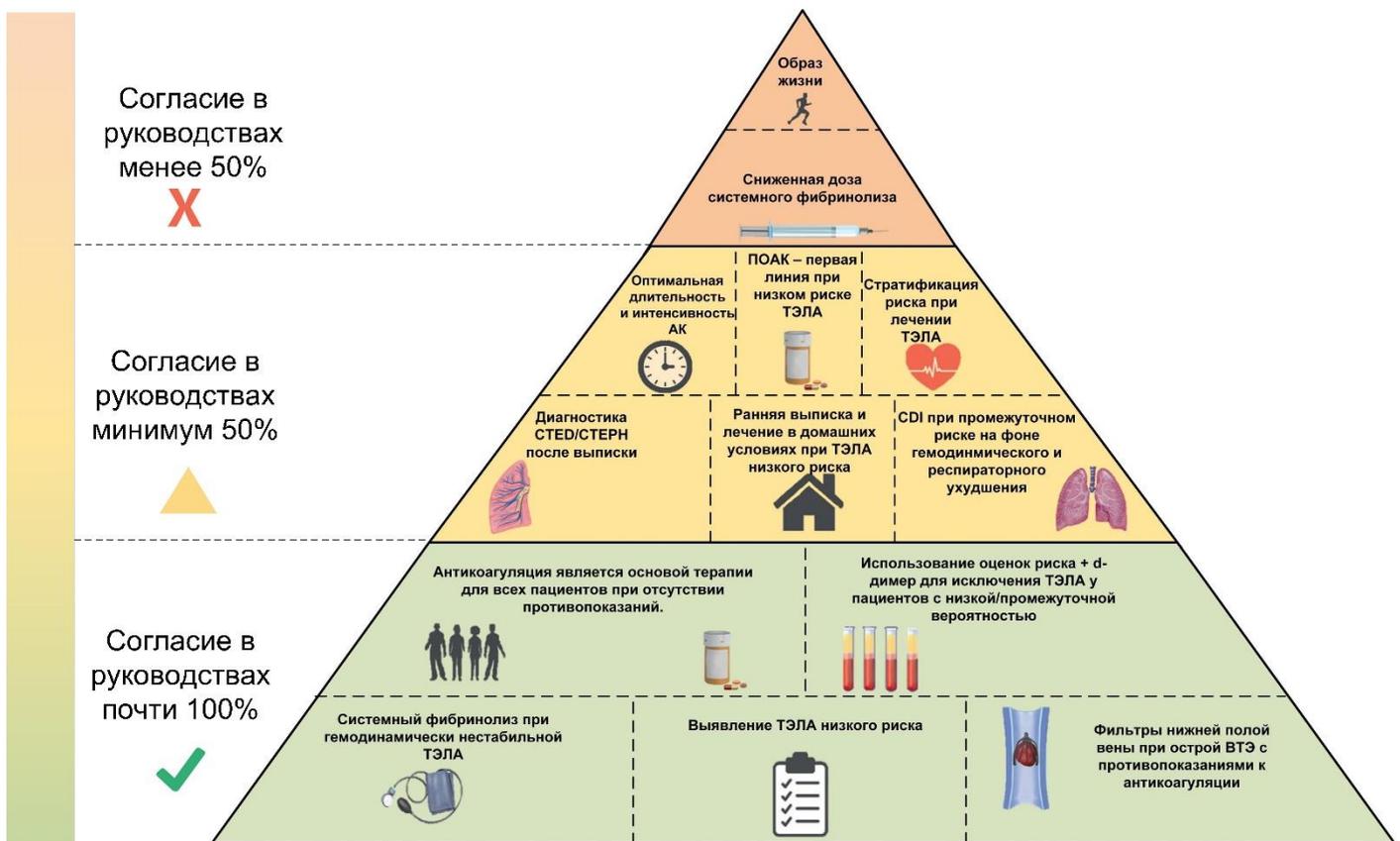
Руководства рекомендуют, чтобы ПОАК предпочтительно использовались по сравнению с АВК как во время первичного лечения, так и во время вторичной профилактики.^{2,13,16,20} Для лечения в течение длительного времени (вторичная профилактика) как руководства CHEST¹³, так и ESC/ERS² предлагают сниженную дозу (низкая интенсивность)⁶² апиксабана (2,5 мг два раза в день) или ривароксабана (10 мг один раз в день) по сравнению со стандартными режимами дозирования лечения полной дозой. Руководства ESC/ERS² и CHEST¹³ предлагают, чтобы это снижение дозы рассматривалось как минимум после 3 месяцев антикоагулянтной терапии полной дозой. Руководства ASH предлагают либо стандартную лечебную дозу, либо низкоинтенсивное лечение на этом этапе.¹⁶ Пациентам с антифосфолипидным синдромом требуется бессрочная пероральная антикоагуляция АВК.^{2,13,16,63} Для лечения ТЭЛА в условиях активного рака (постоянный фактор риска) рекомендуется продлевать антикоагуляцию на неопределенный срок или до тех пор, пока не исчезнут признаки злокачественного заболевания.^{2,13,17} Руководство ESC/ERS² рекомендуют использовать НМГ с поправкой на вес вместо АВК или эдоксабана или ривароксабана у пациентов с раком желудочно-кишечного тракта. Следует отметить, что эти руководящие принципы предшествовали публикации результатов по апиксабану при венозном тромбозе, связанном с раком.⁶⁴ Руководящие принципы CHEST¹³ и ASH¹⁷ предлагают апиксабан, эдоксабан или ривароксабан вместо НМГ или АВК (рисунок 6). Апиксабан или НМГ могут быть предпочтительным вариантом для пациентов со злокачественными новообразованиями люминального отдела ЖКТ в соответствии с рекомендациями CHEST¹³.

ПРАКТИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ. Руководства, основанные на фактических данных, рекомендуют минимум 3 месяца терапевтической антикоагуляции после постановки диагноза ТЭЛА. За пределами этой острой фазы лечения рекомендации по вторичной профилактике или длительной терапии должны учитывать наличие провоцирующих обстоятельств, стойких состояний, предрасполагающих к рецидиву, риска кровотечения и последствий для образа жизни в рамках совместного процесса принятия решений. За исключением особых групп пациентов, ПОАК предпочтительнее АВК для вторичной профилактики.



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА/ПРОБЕЛЫ В ЗНАНИЯХ

Несмотря на огромный прогресс, достигнутый за последние четыре десятилетия, многие критические вопросы, связанные с прогнозированием, антикоагуляцией и расширенным лечением ТЭЛА, остаются без ответа, что приводит к неоднородности рекомендаций или молчанию в существующих руководствах (центральная иллюстрация). Роль искусственного интеллекта в своевременной и точной диагностике ТЭЛА еще предстоит выяснить. Инновации в стратификации риска для синтеза множества жизненно важных показателей, клинических переменных, а также лабораторных³³ и визуальных биомаркеров будут иметь решающее значение.



Центральная иллюстрация. Консенсус по лечению тромбоэмболии легочной артерии в рекомендациях США и Европы. ТЭЛА остается основной причиной сердечно-сосудистой смертности, несмотря на клинические достижения. Клиницисты сталкиваются с трудностями при определении оптимальных стратегий и вмешательств антикоагулянтов, в основном из-за неоднородности и неопределенности, демонстрируемых в многочисленных международных руководствах. Среди этих руководств существует общее согласие по большинству рекомендаций по уходу за ТЭЛА, с вариабельностью в деталях. Заметно отсутствие консенсуса относительно образа жизни и использования сниженной дозы системного фибринолиза. АС - антикоагуляция; CDI - катетер-направленное вмешательство; CTED - хроническая тромбоэмболическая болезнь; СТЕРН - хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; DOAC - прямой пероральный антикоагулянт; IVC - нижняя полая вена; ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии; VTE - венозная тромбоэмболия.

Изменяющиеся во времени показатели (например, изменение частоты сердечных сокращений или гипоксемия) могут помочь в идентификации состояния перед шоком.⁵⁰

Такое подробное прогнозирование в сочетании с результатами нескольких текущих



клинических испытаний и исследованиями лабораторных или визуализирующих маркеров может выявить подгруппы, которые могут получить наибольшую пользу от конкретных вмешательств.^{29,62,65} Может потребоваться более точное определение оптимального терапевтического окна для реперфузии, во многом похожее на то, что было сделано для пациентов с инфарктом миокарда.⁶⁶ Результаты клинических испытаний должны также информировать о минимальных дозах фибринолитика, необходимых для достижения эффективной реперфузии, и критериях выбора нефибринолитических вариантов.⁶⁶

Для клинических вопросов, по которым в ближайшее время вряд ли появятся данные РКИ, например, связанных с использованием фильтров нижней полой вены и механической поддержкой кровообращения могут оказаться информативными строгие сопоставленные анализы из наблюдательных исследований. Помимо процедурной терапии, результаты текущих перспективных исследований и испытаний будут весьма информативны для определения оптимальной продолжительности и интенсивности антикоагуляции для пациентов с ТЭЛА, включая тех, у кого была первая неспровоцированная ТЭЛА, или тех, у кого были спровоцированные события, но у которых имеются постоянные факторы риска.^{65,67} Также существует неудовлетворенная потребность в высококачественных сравнительных исследованиях эффективности, сосредоточенных на поддерживающей терапии ТЭЛА высокого риска или надлежащем использовании различных вариантов передовой терапии, в частности, исследований, которые включают последние определения кардиогенного шока.^{2,68,69} Аналогичным образом, необходимы дополнительные высококачественные исследования для лучшего определения оптимальных терапевтических стратегий для пациентов, которые находятся в группе риска, но без клинически явного шока, например, с предшоковым вариантом или нормотензивным шоком и с тромбами в правых отделах сердца или флотирующим тромбом.^{50,70} Существуют пробелы в опубликованных отчетах для пациентов, которые находятся за пределы этих более крупных категорий, например, с ТЭЛА и большим транзиторным риском. но с дополнительными постоянными факторами риска и с факторами риска, которые, как ожидается, улучшатся в течение длительного периода.⁶⁷ Аналогичным образом, необходимы тщательные исследования для определения синдрома пост-ТЭЛА и тестирования стратегий, которые могут улучшить результаты, ориентированные на пациента, у тех, кто испытывает долгосрочные последствия ТЭЛА, кроме легочной гипертензии.



Социальные детерминанты здоровья, половые и этнорасовые различия требуют дальнейшего изучения, чтобы отделить те, которые связаны с биологически различными путями, от тех, которые являются результатом различий, требующих стратегий смягчения на уровне популяции.^{9,71} Наконец, необходимы РКИ, чтобы помочь формировать руководства об оптимальном образе жизни и диетических вмешательствах для минимизации риска инцидентной ТЭЛА, рецидивирующей ТЭЛА и ее неблагоприятных краткосрочных или долгосрочных последствий

ВЫВОДЫ

Основанные на фактических данных клинические практические руководства по диагностике и лечению ТЭЛА играют важную роль в обобщении современных исследований и предоставлении стратегий для их интеграции в клиническую практику. Однако руководящие документы также предоставляют важный механизм для выявления областей в опубликованных отчетах, по которым данные противоречивы, а соответствующие рекомендации ограничены или противоречивы. Гармонизация рекомендаций и приоритетов исследований в различных руководствах по клинической практике, основанных на фактических данных, может в конечном итоге стать ключевым шагом в снижении неоднородности ухода и улучшении результатов для пациентов и населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bikdeli B, Wang Y, Jimenez D, et al. Pulmonary embolism hospitalization, readmission, and mortality rates in US older adults, 1999-2015. *JAMA*. 2019;322:574–576.
2. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41:543–603.
3. Barco S, Valerio L, Ageno W, et al. Age-sex specific pulmonary embolism-related mortality in the USA and Canada, 2000-18: an analysis of the WHO Mortality Database and of the CDC Multiple Cause of Death database. *Lancet Respir Med*. 2021;9:33–42.
4. Zuin M, Bikdeli B, Armero A, et al. Trends in pulmonary embolism deaths among young adults aged 25 to 44 years in the United States, 1999 to 2019. *Am J Cardiol*. 2023;202:169–175.
5. Zuin M, Bikdeli B, Davies J, et al. Contemporary trends in mortality related to high-risk pulmonary embolism in US from 1999 to 2019. *Thromb Res*. 2023;228:72–80.
6. Barco S, Mahmoudpour SH, Valerio L, et al. Trends in mortality related to pulmonary embolism in the European Region, 2000-15: analysis of vital registration data from the WHO Mortality Database. *Lancet Respir Med*. 2020;8:277–287.



7. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Pulmonary embolism response teams: Purpose, evidence for efficacy, and future research directions. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3: 315–330.
8. Phillips AR, Reitz KM, Myers S, et al. Association between black race, clinical severity, and management of acute pulmonary embolism: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2021;10:e021818.
9. Farmakis IT, Valerio L, Giannakoulas G, et al. Social determinants of health in pulmonary embolism management and outcome in hospitals: insights from the United States nationwide inpatient sample. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023;7: 100147.
10. Giri J, Sista AK, Weinberg I, et al. Interventional therapies for acute pulmonary embolism: current status and principles for the development of novel evidence: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;140: e774–e801.
11. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924–926.
12. Rivera-Lebron B, McDaniel M, Ahrar K, et al. Diagnosis, treatment and follow up of acute pulmonary embolism: consensus practice from the PERT consortium. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019;25:1076029619853037.
13. Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: second update of the chest guideline and expert panel report. *Chest.* 2021;160:e545–e608.
14. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123:1788–1830.
15. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2: 3226–3256.
16. Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4:4693–4738.
17. Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv.* 2021;5:927–974.
18. Cuker A, Arepally GM, Chong BH, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2:3360–3392.
19. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. *Blood Adv.* 2018;2:3317–3359.
20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Venous Thromboembolic Diseases: Diagnosis, Management and Thrombophilia Testing. NICE Clinical Guidelines [NG158]; 2023.
21. National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedures consultation document: Percutaneous thrombectomy for massive pulmonary embolism. NICE. August 2023. Accessed December 31, 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg778/documents/321>.
22. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. 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.
23. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med.* 2006;144:165–171.



24. Righini M, Van Es J, Den Exter PL, et al. Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism: the ADJUST-PE study. *JAMA*. 2014;311:1117–1124.
25. van der Pol LM, Dronkers CEA, van der Hulle T, et al. The YEARS algorithm for suspected pulmonary embolism: shorter visit time and reduced costs at the emergency department. *J Thromb Haemost*. 2018;16:725–733.
26. Kline JA, Courtney DM, Kabrhel C, et al. Prospective multicenter evaluation of the pulmonary embolism rule-out criteria. *J Thromb Haemost*. 2008;6:772–780.
27. Mehdipoor G, Jimenez D, Bertolotti L, et al. Patient-level, institutional, and temporal variations in use of imaging modalities to confirm pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2020;13:e010651.
28. van der Pol LM, Tromeur C, Bistervels IM, et al. Pregnancy-adapted YEARS algorithm for diagnosis of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2019;380:1139–1149.
29. Jimenez D, Tapson V, Yusef RD, et al. Revised paradigm for acute pulmonary embolism prognosis and treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208:524–527.
30. Lobo JL, Alonso S, Arenas J, et al. Multidisciplinary consensus for the management of pulmonary thromboembolism. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:246–254.
31. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1041–1046.
32. Jimenez D, Aujesky D, Moores L, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2010;170:1383–1389.
33. Bikdeli B, Muriel A, Rodriguez C, et al. High-sensitivity vs conventional troponin cutoffs for risk stratification in patients with acute pulmonary embolism. *JAMA. Cardiol*. 2024;9:64–70.
34. Zondag W, Mos IC, Creemers-Schild D, et al. Outpatient treatment in patients with acute pulmonary embolism: the Hestia Study. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1500–1507.
35. Roy PM, Penaloza A, Hugli O, et al. Triaging acute pulmonary embolism for home treatment by Hestia or simplified PESI criteria: the HOME-PE randomized trial. *Eur Heart J*. 2021;42:3146–3157.
36. Prucnal CK, Jansson PS, Deadmon E, Rosovsky RP, Zheng H, Kabrhel C. Analysis of partial thromboplastin times in patients with pulmonary embolism during the first 48 hours of anticoagulation with unfractionated heparin. *Acad Emerg Med*. 2020;27:117–127.
37. McLaughlin K, Rimsans J, Sylvester KW, et al. Evaluation of antifactor-Xa heparin assay and activated partial thromboplastin time values in patients on therapeutic continuous infusion unfractionated heparin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619876030.
38. Swayngim R, Preslaski C, Burlew CC, Beyer J. Comparison of clinical outcomes using activated partial thromboplastin time versus antifactor-Xa for monitoring therapeutic unfractionated heparin: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2021;208:18–25.
39. Aday AW, Beckman JA. Pulmonary embolism and unfractionated heparin: time to end the roller coaster ride. *Acad Emerg Med*. 2020;27:176–178.
40. Lim P, Delmas C, Sanchez O, et al. Diuretic vs. placebo in intermediate-risk acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2022;11:2–9.
41. Lyhne MD, Kline JA, Nielsen-Kudsk JE, Andersen A. Pulmonary vasodilation in acute pulmonary embolism - a systematic review. *Pulm Circ*. 2020;10:2045894019899775.



42. Liu Z, Chen J, Xu X, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-first strategy for acute life-threatening pulmonary embolism. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:875021.
43. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis.* 1995;2:227–229.
44. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Zonzin P, Ramesh D, Roncon L. Thrombolysis in hemodynamically unstable patients: still underused: a review based on multicenter prospective registries on acute pulmonary embolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;48:323–330.
45. Konstantinides SV, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of thrombolytic therapy on the long-term outcome of intermediate-risk pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1536–1544.
46. Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, et al. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention.* 2022;18:e623–e638.
47. Sadeghipour P, Jenab Y, Moosavi J, et al. Catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation in patients with acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: the CANARY randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2022;7:1189–1197.
48. Avgerinos ED, Jaber W, Lacomis J, et al. Randomized trial comparing standard versus ultrasound-assisted thrombolysis for submassive pulmonary embolism: the SUNSET sPE Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2021;14:1364–1373.
49. Silver MJ, Gibson CM, Giri J, et al. Outcomes in high-risk pulmonary embolism patients undergoing FlowTriever mechanical thrombectomy or other contemporary therapies: results from the FLAME Study. *Circ Cardiovasc Interv.* 2023;16: e013406.
50. Bangalore S, Horowitz JM, Beam D, et al. Prevalence and predictors of cardiogenic shock in intermediate-risk pulmonary embolism: insights from the FLASH Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2023;16:958–972.
51. Bashir R, Foster M, Iskander A, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis with the Bashir endovascular catheter for acute pulmonary embolism: the RESCUE Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2022;15:2427–2436.
52. Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HIPEITHO study. *Am Heart J.* 2022;251:43–53.
53. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2015;36:605–614.
54. Sterling KM, Goldhaber SZ, Sharp ASP, et al. Prospective multicenter international registry of ultrasound-facilitated catheter-directed thrombolysis in intermediate-high and high-risk pulmonary embolism (KNOCOUT PE). *Circ Cardiovasc Interv.* 2024:e013448.
55. Bikdeli B, Sadeghipour P, Lou J, et al. Developmental or procedural vena cava interruption and venous thromboembolism: a review. *Semin Thromb Hemost.* 2024;50(6):851–865.
56. Mismetti P, Laporte S, Pellerin O, et al. 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.



57. Klok FA, Ageno W, Ay C, et al. Optimal follow-up after acute pulmonary embolism: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function, in collaboration with the European Society of Cardiology Working Group on Atherosclerosis and Vascular Biology, endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J*. 2022;43:183–189.
58. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227–3337.
59. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(10):e177–e232.
60. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. Life's Essential 8: updating and enhancing the American Heart Association's construct of cardiovascular health: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146:e18–e43.
61. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost*. 2016;14:1480–1483.
62. Minhas J, Nardelli P, Hassan SM, et al. Loss of pulmonary vascular volume as a predictor of right ventricular dysfunction and mortality in acute pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2021;14:e012347.
63. Khairani CD, Bejjani A, Piazza G, et al. Direct oral anticoagulants vs vitamin K antagonists in patients with antiphospholipid syndromes: meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2023;81:16–30.
64. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020;382:1599–1607.
65. Khan F, Coyle D, Thavorn K, et al. Indefinite anticoagulant therapy for first unprovoked venous thromboembolism: a cost-effectiveness study. *Ann Intern Med*. 2023;176:949–960.
66. Zuin M, Piazza G, Barco S, et al. Time-based reperfusion in haemodynamically unstable pulmonary embolism patients: does early reperfusion therapy improve survival? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2023;12:714–720.
67. Bikdeli B, Hogan H, Morrison RB, et al. Extended-duration low-intensity apixaban to prevent recurrence in patients with provoked venous thromboembolism and enduring risk factors: rationale and design of the HI-PRO Trial. *Thromb Haemost*. 2022;122:1061–1070.
68. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014;370:1402–1411.
69. Vahdatpour C, Collins D, Goldberg S. Cardiogenic shock. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e011991.
70. Garvey S, Dudzinski DM, Giordano N, Torrey J, Zheng H, Kabrhel C. Pulmonary embolism with clot in transit: an analysis of risk factors and outcomes. *Thromb Res*. 2020;187:139–147.
71. Bikdeli B, Piazza G, Jimenez D, et al. Sex Differences in Presentation, Risk Factors, Drug and Interventional Therapies, and Outcomes of Elderly Patients with Pulmonary Embolism: rationale and design of the SERIOUS-PE study. *Thromb Res*. 2022;214:122–131.
72. Aissaoui N, Martins E, Mouly S, Weber S, Meune C. A meta-analysis of bed rest versus early ambulation in the management of pulmonary embolism, deep vein thrombosis, or both. *Int J Cardiol*. 2009;137:37–41.