

# Опыт лечения больных тромбоэмболией легочной артерии с использованием апиксабана и ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина

**Н.Ю. Семиголовский**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>, [semigolovski@yandex.ru](mailto:semigolovski@yandex.ru)

**С.О. Мазуренко**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, [dr\\_mazurenko@mail.ru](mailto:dr_mazurenko@mail.ru)

**И.С. Симулис**<sup>2,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>, [simutis@mail.ru](mailto:simutis@mail.ru)

**Л.Г. Ермолаева**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5040-6768>, [larem@mail.ru](mailto:larem@mail.ru)

**С.Н. Семиголовский**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>, [semigolovski@yandex.ru](mailto:semigolovski@yandex.ru)

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

<sup>2</sup> Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4

<sup>3</sup> Городская больница №3 Святого Великомученика Георгия; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный проспект, д. 1

<sup>4</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

<sup>5</sup> Научно-исследовательский лечебный центр «Деома»; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой проспект, д. 49–51

## Резюме

**Введение.** Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – одна из ведущих причин смерти даже у госпитализированных пациентов. Результаты ее стандартного лечения разочаровывают. Нами с 2004 г. апробирован новый способ лечения гемодинамически незначимой ТЭЛА (собственный патент РФ от 2002 г. RU 2224525 C1) путем применения нефракционированного гепарина (НФГ) в ультразвуковых ингаляциях (УЗИГ) небулайзером, с 2014 г. – в комбинации с приемом апиксабана.

**Цель.** Усовершенствовать методики лечения ТЭЛА.

**Материалы и методы.** Проанализирована госпитальная летальность 713 пациентов отделения кардиореанимации с гемодинамически незначимой ТЭЛА в период с 1 января 2002 по 31 декабря 2017 г. С 2004 г. пациенты получали УЗИГ в дозе 5000 ЕД НФГ 2 раза в сутки. С 2014 г. УЗИГ были дополнены оральным антикоагулянтом апиксабаном: 10 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней и по 5 мг 2 раза в сутки в последующем.

**Результаты и обсуждение.** Отмечена отчетливая тенденция к снижению госпитальной летальности пациентов с ТЭЛА, совпадающая по времени с началом применения УЗИГ. Ни развития системных кровотечений, ни формирования гепарин-индуцированной тромбоцитопении не наблюдалось. Приводятся клинические наблюдения успешной редукции нарушения перфузии легких, подтвержденные повторным скинтиграфическим исследованием с интервалом 7 дней. Поскольку НФГ, в отличие от низкомолекулярных гепаринов, рекомендуется пациентам с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) и при выраженном ожирении, методика УЗИГ у таких пациентов имеет преимущества перед использованием низкомолекулярных гепаринов.

**Заключение.** УЗИГ – доступная, простая, безопасная и эффективная методика лечения пациентов с гемодинамически незначимой ТЭЛА, особенно если она дополнена использованием апиксабана. Отчетливое улучшение перфузии легких занимает 1 нед., что доказывается динамикой скинтиграфических изображений.

**Ключевые слова:** венозные тромбоэмболические осложнения, парентеральные антикоагулянты, пероральные антикоагулянты, перфузионная скинтиграфия легких, небулайзер

**Для цитирования:** Семиголовский Н.Ю., Мазуренко С.О., Симулис И.С., Ермолаева Л.Г., Семиголовский С.Н. Опыт лечения больных тромбоэмболией легочной артерии с использованием апиксабана и ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина. *Медицинский совет.* 2023;17(6):28–34. <https://doi.org/10.21518/ms2022-048>.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Experience in the treatment of patients with pulmonary embolism using apixaban and ultrasound inhalations of unfractionated heparin

**Nikita Yu. Semigolovskii**<sup>1,2✉</sup>, <https://orcid.org/0000-0003-4168-1853>, [semigolovski@yandex.ru](mailto:semigolovski@yandex.ru)

**Sergey O. Mazurenko**<sup>1,3</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-1915-2237>, [dr\\_mazurenko@mail.ru](mailto:dr_mazurenko@mail.ru)

**Ionas S. Simutis**<sup>2,4</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-2537-0142>, [simutis@mail.ru](mailto:simutis@mail.ru)

**Larisa G. Ermolaeva**<sup>1</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-5040-6768>, [larem@mail.ru](mailto:larem@mail.ru)

**Savva N. Semigolovskii**<sup>5</sup>, <https://orcid.org/0000-0002-8017-3395>, [semigolovski@yandex.ru](mailto:semigolovski@yandex.ru)

<sup>1</sup> St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia

<sup>2</sup> North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia

<sup>3</sup> City Hospital No. 3 named after St. George the Great Martyr; 1, Severny Ave., St Petersburg, 194354, Russia

<sup>4</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

<sup>5</sup> Scientific Research Medical Center "Deoma"; 49–51, Bolshoy Ave., Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199178, Russia

## Abstract

**Introduction.** Pulmonary embolism (PE) is one of the leading causes of death even in hospitalized patients. The standard treatment results are disappointing. Since 2004, we have tested a new method for the treatment of hemodynamically insignificant PE (own patent RU2224525C1) by using unfractionated heparin (UFH) in ultrasound inhalations with a nebulizer, since 2014 – in combination with apixaban.

**Aim.** To improve the treatment of PE.

**Materials and methods.** The hospital mortality rate of 713 patients of the cardiac intensive care unit with hemodynamically insignificant PE (from January 1, 2002 to December 31, 2017) was studied. Since 2004, patients have received ultrasound UFH (5000 units twice a day). Since 2014, nebulased UFH has been supplemented with the use of apixaban (10 mg twice a day for 7 days and 5 mg twice a day thereafter).

**Results and discussion.** There is a distinct tendency to the PE hospital mortality decrease, coinciding with the nebulased UFH use (illustrated by a diagram). Neither the systemic bleeding nor the heparin-induced thrombocytopenia were observed. Clinical cases show first reduction of perfusion disorders are seeing scintigraphically in 7 days. Unlike LMWH UFH is recommended in severe kidney damage and obesity, thus ultrasound technique has advantages in such patients.

**Conclusions.** Nebulased UFH is an available, simple, safe and effective in treatment of hemodynamically insignificant PE, especially with the use of apixaban. A real improvement in lung perfusion takes 1 week, as shown scintigraphically.

**Keywords:** pulmonary embolism, parenteral anticoagulants, oral anticoagulants, perfusion scintigraphy of the lungs, nebulized heparin

**For citation:** Semigolovskii N.Yu., Mazurenko S.O., Simutis I.S., Ermolaeva L.G., Semigolovskii S.N. Experience in the treatment of patients with pulmonary embolism using apixaban and ultrasound inhalations of unfractionated heparin. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(6):28–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-048>.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одной из ведущих причин смерти среди сердечно-сосудистых заболеваний после инфаркта миокарда и инсульта: 30-дневная летальность составляет 9–11%, 3-месячная – 8,6–17% [1]. При этом ТЭЛА называют самой частой из причин предотвратимой смерти госпитализированных пациентов. Актуальность проблемы лечения и профилактики ТЭЛА в мировой практике подтверждается большой частотой пересмотров клинических рекомендаций ведущими научными обществами и ассоциациями.

Между тем в странах Европы, Азии и США в последние годы наметилась тенденция к снижению случаев фатальной ТЭЛА, что связывают с более эффективной консервативной терапией, внедрением инвазивных вмешательств и следованием рекомендациям [2]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ТЭЛА (2019, 2020) приводятся графики ежегодного количества случаев ТЭЛА и летальности при этом заболевании за период 1997–2013 гг., где очевиден рост первых и снижение последней (*рис. 1*) [2].

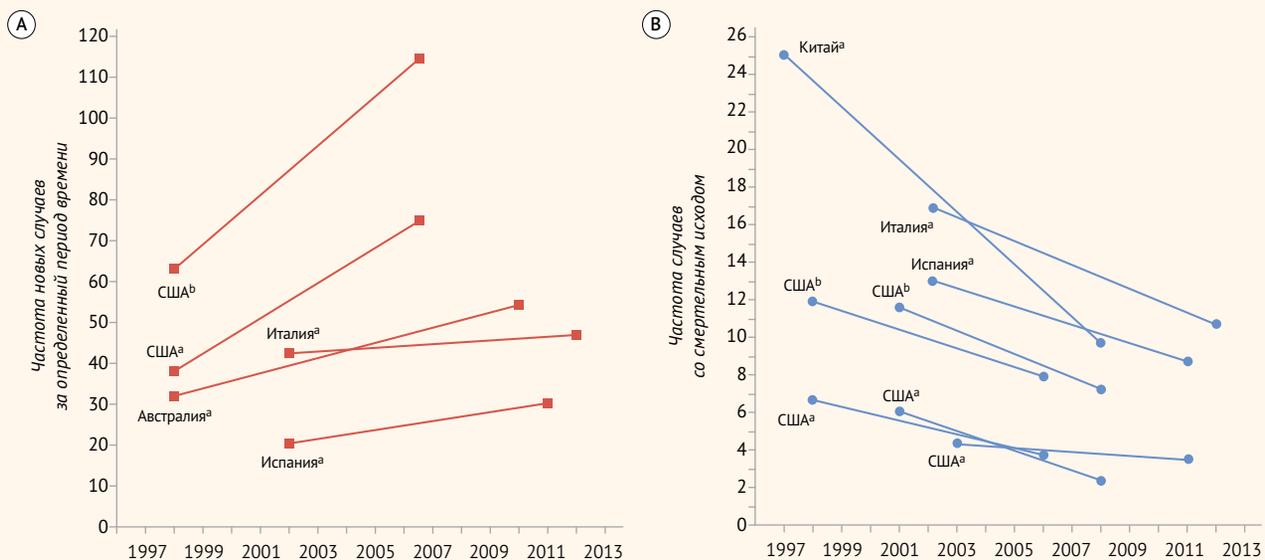
Как известно, у пациентов с ТЭЛА высокой или промежуточной вероятности терапию антикоагулянтами следует начинать незамедлительно. В соответствии с современными рекомендациями по лечению ТЭЛА антикоагулянтная терапия осуществляется путем подкожного введения

низкомолекулярного гепарина (НМГ) сообразно массе тела пациента или фондапаринукса или внутривенного введения нефракционированного гепарина (НФГ) [2, 3]. При стартовой антикоагулянтной терапии предпочтение отдается НМГ и фондапаринуксу, применение которых ассоциировано с более низким риском развития больших кровотечений и гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ) по сравнению с НФГ. Применение тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов с немассивными ТЭЛА (со стабильной гемодинамикой) не дает каких-либо преимуществ в сравнении с гепаринотерапией ни по количеству смертей, ни по частоте рецидивов ТЭЛА [4].

В начале 1990-х гг. нами был разработан способ лечения гемодинамически незначимой ТЭЛА путем применения ультразвуковых ингаляций нефракционированного гепарина (УЗИГ) [5], а в 2004 г. получен патент РФ на эту методику лечения [6]. Фактически с этого времени такой способ лечения был одобрен локальным этическим комитетом Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова и стал широко применяться в этой клинике [7].

Между тем в 2010-х гг. в практической медицине началось широкое использование новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), а с 2019 г. рекомендации Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой легочной эмболии, разработанные в сотрудничестве с Европейским респираторным обществом, называют НОАК препаратами первой линии для антикоагулянтной терапии ТЭЛА [2]. Полагают, что при ТЭЛА и тромбозе глу-

● **Рисунок 1.** Частота выявления тромбоэмболии легочной артерии [2]  
 ● **Figure 1.** Frequency of detection of pulmonary embolism [2]



А – диагностированные случаи ТЭЛА на 100 тыс. населения соответствующих стран, В – госпитальная летальность (случаи смерти на 100 диагнозов ТЭЛА).  
 а – ТЭЛА внесена в список основных диагнозов; б – учитывался любой из перечисленных кодов для ТЭЛА.

боких вен предпочтительно применять НОАК (дабигатран, апиксабан, ривароксабан и эдоксабан), а не антагонисты витамина К (варфарин), причем предпочтительным препаратом является апиксабан [8]. Подчеркивается, что исходная парентеральная антикоагуляция требуется перед применением дабигатрана и эдоксабана, но не нужна при использовании апиксабана и ривароксабана.

Одним из НОАК, обладающим самым коротким насыщающим периодом (7 дней), является апиксабан, причем известный метаанализ убедительно показал определенные преимущества апиксабана над другими НОАК и варфарином [9]. Применение апиксабана при фибрилляции предсердий отличалось большей безопасностью по сравнению с ривароксабаном [8].

С 2014 г. ультразвуковое (небулайзерное) введение гепарина при ТЭЛА было дополнено использованием апиксабана в насыщающей дозе по общепринятой схеме.

Представляет интерес оценка эффективности УЗИГ, а также схем комбинированного использования УЗИГ и апиксабана в динамике у пациентов с ТЭЛА за период их применения.

**Цель исследования** – усовершенствование методик лечения ТЭЛА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ историй болезни 713 пациентов, поступавших в отделение кардиореанимации Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова с основным диагнозом гемодинамически незначимой ТЭЛА в период 2002–2017 гг., уточнена проводившаяся терапия, оценены исходы, включавшие госпитальную летальность.

Внедренный метод УЗИГ осуществлялся с помощью небулайзеров «Альбедро» (производства Россия – Италия), USI-50 (Германия) и других моделей.

В результате предварительных исследований было показано, что небулайзерный НФГ целесообразно использовать в дозе 5000 ЕД 1 или 2 раза в сутки (разведение определяется конструкцией небулайзера и, как правило, составляет суммарно 2–6 мл, соответственно дополненных физиологическим раствором хлорида натрия). Длительность ингаляции – 10 мин. Было показано, что это способствовало лабораторному увеличению времени свертывания в 1,5–2 раза [6].

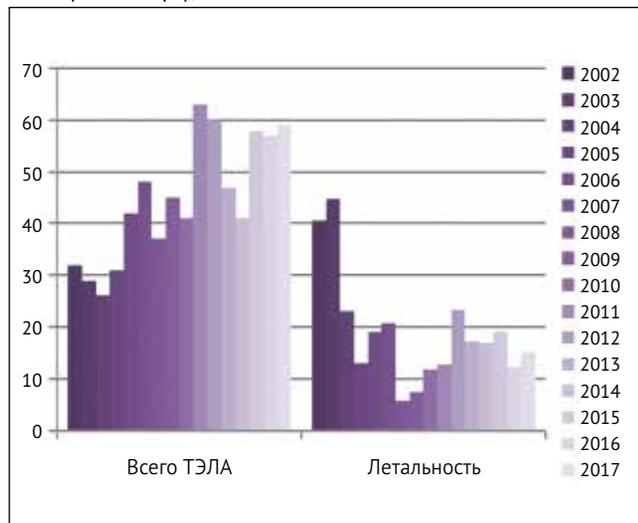
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На *рис. 2* представлены данные по ежегодному количеству пациентов с ТЭЛА, пролеченных в отделении кардиореанимации многофункционального стационара – Клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова на 540 коек, и их летальность в 2002–2017 гг. Как видно, за анализируемый 16-летний период, также как и в общемировой практике, отмечалась неуклонная тенденция к росту числа таких пациентов, однако летальность, достигавшая в начале этого временного отрезка 40–45%, в динамике снизилась до 10–15%, что соответствует общемировым трендам.

Как видно на *рис. 2* слева, в анализируемый период имело место нарастание количества госпитализированных в кардиореанимационное отделение пациентов с гемодинамически незначимой ТЭЛА, выступавшей как основной диагноз направления, что согласуется с общей динамикой этого заболевания в мире (*рис. 1*). Вместе с тем тенденцию к снижению имела в динамике их госпитальная летальность (на *рис. 2* справа) начиная с 2004 г. – времени начала использования методики УЗИГ.

Примененный нами принцип небулайзерной доставки НФГ в зону поражения, где препарат накапливается в тучных клетках и альвеолярных макрофагах, представляет

- **Рисунок 2.** Количество пациентов с ТЭЛА, пролеченных в отделении кардиореанимации, и их госпитальная летальность (в %) в 2002–2017 гг.
- **Figure 2.** Number of patients with PE treated in the cardiovascular intensive care unit and hospital mortality among these patients (%), 2002–2017



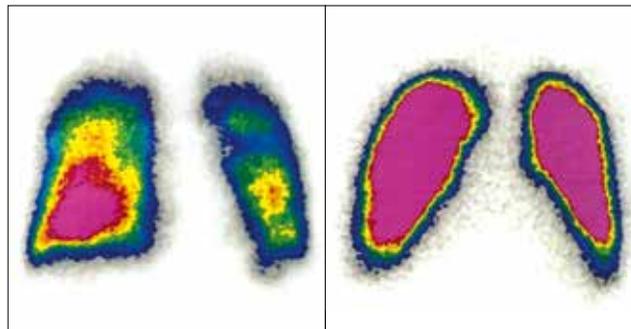
собой достаточно физиологичный метод локальной антикоагуляции и нередко приносит быстрое и отчетливое улучшение самочувствия пациентов с быстрой субъективной редуцией симптомов ТЭЛА [5, 7]. Важно отметить, что из такого физиологического клеточного депо НФГ затем выделяется в соответствии с определенным циркадным ритмом, проявляя достаточно длительный антикоагулянтный эффект [10–13].

Поскольку НФГ, в отличие от НМГ, рекомендуется пациентам с тяжелым поражением почек (клиренс креатинина  $\leq 30$  мл/мин) или при выраженном ожирении, методика его ультразвукового введения, примененная нами в лечении больных ТЭЛА, имеет определенные преимущества перед парентеральным использованием гепаринов у таких пациентов.

Нам не доводилось наблюдать ГИТ при небулайзерном введении НФГ, а начать такую терапию можно практически сразу при верификации диагноза [5, 7, 10]. Кроме того, при использовании УЗИГ не образуется подкожных гематом, нет инфицирования подкожно-жировой клетчатки с развитием гнойных осложнений, изредка отмечаемых при подкожном введении гепаринов.

Не отмечалось у наших пациентов и системных кровотечений при ингаляционном введении НФГ в дозах до 10 тыс. ЕД/сут, что согласуется с данными других клинических исследований, в которых УЗИГ проводилась в дозах до 30 тыс. ЕД/сут [14–19]. В одном исследовании, в частности, было показано, что существует дозозависимый эффект УЗИГ на инактивацию фактора Ха с минимальными изменениями активированного частичного тромбопластинового времени в бронхоальвеолярной жидкости, обеспечивающими безопасность такого способа введения антикоагулянта в клинических или исследовательских целях без увеличения риска кровотечения [17].

- **Рисунок 3.** Сцинтиграммы пациента Т., 86 лет, до начала лечения (слева) и через неделю (справа)
- **Figure 3.** An 86-year-old patient T's scintigrams before treatment (left) and a week after start of treatment (right)



В современных стандартах ультразвуковой путь введения гепарина не упоминается. Вместе с тем эта методика в самые последние годы предложена как средство лечения критических состояний [20, 21], а также COVID-19 ввиду способности оказывать антикоагулянтное, противовоспалительное, муколитическое и даже противовирусное действие [22–24].

Авторами, в частности, приводится научное обоснование эффективности УЗИГ при COVID-19 и уже запланированы серьезные мультицентровые исследования: рандомизированное контролируемое исследование HOPE с участием специалистов таких стран, как Великобритания, Австралия, Ирландия и Испания, а также тройное слепое исследование в Бразилии [24].

Ниже мы приводим клинические наблюдения успешной сочетанной терапии больных ТЭЛА УЗИГ (5 тыс. ЕД 2 раза в сутки) и аписабаном (10 мг 2 раза в сутки 7 дней с последующим переходом на прием 5 мг 2 раза в сутки), что подтверждается положительной динамикой сцинтиграфических изменений в легких (перфузионная сцинтиграфия легких с технецием – радиофармпрепарат  $^{99m}\text{Tc}$ -макротех).

#### Клиническое наблюдение 1

Пациент Т., 86 лет, пролечен в кардиореанимационном отделении с диагнозом тромбоза глубоких вен (ТГВ) правой нижней конечности, осложненной двусторонней ТЭЛА. На *рис. 3* представлены сцинтиграммы легких этого пациента от 12.04.2019 г. (слева) и 19.04.2019 г. (справа) – в начале и конце насыщающей терапии аписабаном (Эликвисом) в комбинации с УЗИГ. Недельный интервал, как видно по изображениям распределения изотопа в динамике, оказался достаточным для полного восстановления перфузии обоих легких.

#### Клиническое наблюдение 2

Пациентка Д., 27 лет, поступила с подозрением на пневмонию и ТГВ, осложнившиеся ТЭЛА. На *рис. 4* представлены сцинтиграммы легких с интервалом в 1 нед. (от 01.03.2018 г. и 07.03.2018 г.) в ходе комбинированного лечения аписабаном и УЗИГ. Весьма очевиден несомненный прогресс в восстановлении перфузии правого легкого, что соответствовало субъективным ощущениям пациентки и клинической картине заболевания.

### Клиническое наблюдение 3

Пациентка Л., 81 год, с внелегочной онкопатологией, осложнившейся ТЭЛА. На *рис. 5* сцинтиграммы легких от 12.04.2019 г. и 19.04.2019 г. на фоне комбинированного лечения УЗИГ и апиксабаном наглядно демонстрируют положительную динамику процесса в обоих легких. На сцинтиграмме по итогу лечения (справа) в динамике видна редукция обширных двусторонних перфузионных нарушений, отчетливо определяемых исходно (слева).

### Клиническое наблюдение 4

Пациентка Б., 75 лет, с онкопатологией (рак молочной железы) перенесла ТГВ, что заставило провести перевязку поверхностной бедренной артерии (10.10.2019). Развившаяся затем стенокардия явилась показанием для проведения коронарографии (14.10.2019), выявившей, в свою очередь, показания к стентированию коронарных артерий. Однако 15.10.2019 у пациентки произошла ТЭЛА (обморочная форма), причем уровень D-димера достиг 40 884 нг/мл (при норме до 250 нг/мл).

При компьютерной ангиографии легких от 16.10.2019 у пациентки выявлены тромбы в просветах легочных артерий справа в главном стволе с распространением по току крови в верхнедолевую, среднедолевую артерию и базальную пирамиду, слева в главном стволе – с распространением по току крови в верхнедолевую артерию и базальную пирамиду. Таким образом, по заключению компьютерной томографии определялись признаки двусторонней ТЭЛА без признаков формирования фокусов инфаркт-пневмонии на момент сканирования. Была начата комбинированная терапия УЗИГ и Эликвисом.

Мы отдаем себе отчет в том, что компьютерная ангиография не эквивалентна методу перфузионной сцинтиграфии легких, однако динамика последней свидетельствует о редукции нарушений перфузии весьма доказательно.

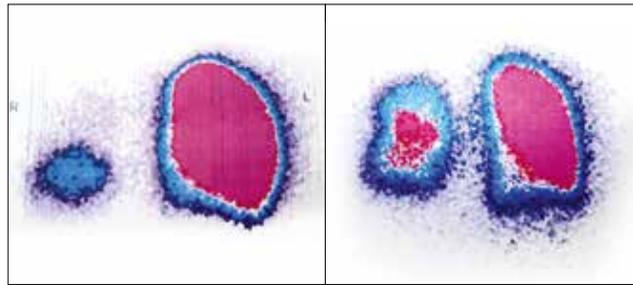
На *рис. 6* представлена сцинтиграмма легких от 25.10.2019, демонстрирующая положительную динамику процесса в легких – исчезновение признаков тромбоза, столь драматично описанных в заключении компьютерной ангиографии. Успешное стентирование коронарных артерий было осуществлено 28.10.2019, а 31.10.2019 пациентка была переведена в онкоотделение для проведения химиотерапии (на *рис. 6* – перед переводом из отделения кардиореанимации).

Таким образом, представленные клинические наблюдения убедительно демонстрируют эффективность методики лечения больных гемодинамически незначимой ТЭЛА путем применения апиксабана и УЗИГ. Недельный срок насыщающего лечения апиксабаном, как видно, оказывается достаточным для практически полной редукции нарушений перфузии легких. Целесообразны дальнейшие исследования описанной методики в крупном представительном исследовании.

Мы отдаем себе отчет в том, что приведенные наблюдения являются примером комбинированной терапии, использованной вне протоколов лечения (off-label), однако неизменно позитивные результаты вдохновляют и предполагают дальнейшее изучение предложенной методи-

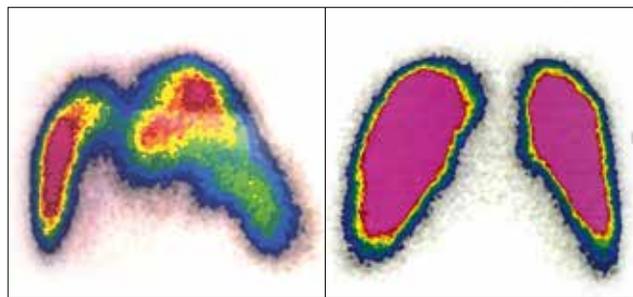
● **Рисунок 4.** Сцинтиграммы пациентки Д., 27 лет, до начала лечения (слева) и через неделю (справа)

● **Figure 4.** A 27-year-old patient D's scintigrams before treatment (left) and a week after start of treatment (right)



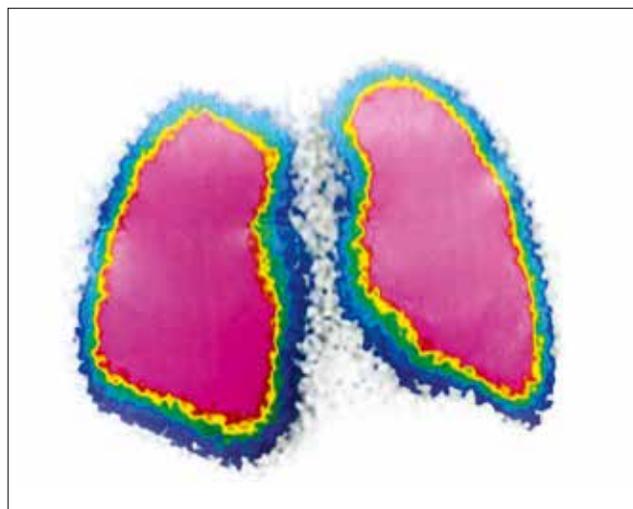
● **Рисунок 5.** Сцинтиграммы пациентки Л., 81 год, до начала лечения (слева) и через неделю (справа)

● **Figure 5.** An 81-year-old patient L's scintigrams before treatment (left) and a weeks after start of treatment (right)



● **Рисунок 6.** Сцинтиграмма легких пациентки Б., 75 лет, через 10 дней после комбинированной терапии ТЭЛА

● **Figure 6.** 75-year-old patient B's scintigram 10 days after PE combination treatment



ки. К тому же, учитывая мировой опыт применения препаратов off-label, при формировании нормативной правовой базы для внедрения клинических рекомендаций в организацию оказания медицинской помощи, Минздрав России предусмотрел возможность включения в клинические рекомендации применение препаратов off-label, имеющих доказанную эффективность<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Применение препаратов off-label у взрослых возможно на основании решения врачебной комиссии. Режим доступа: <https://minzdrav.gov.ru/news/2022/05/24/18759-primeneniye-preparatov-off-label-u-vzroslyh-vozmozhno-na-osnovanii-resheniya-vrachebnoy-komissii>.

По разъяснению Минздрава России, off-label – это использование лекарственных средств по показаниям и иным параметрам, не упомянутым в инструкции по применению. К категории off-label относится и применение препаратов в дозах, отличных от инструкции, или когда предпочтителен иной способ введения лекарственного средства (например, препарат для внутривенного введения применяется ингаляционно, и наоборот)».

Необходимость применения препаратов вне инструкции по применению, как правило, возникает у пациентов с тяжелой, жизнеугрожающей патологией, примером которой, безусловно, является ТЭЛА. Однако следует помнить, что применение препаратов off-label у взрослых возможно лишь на основании решения врачебной комиссии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, простая, доступная и малозатратная методика лечения пациентов с гемодинамически незначимой ТЭЛА с помощью УЗИГ может быть рекомендована в дополнение к использованию НОАК. Она является быстрым и физиологически обоснованным способом доставки НФГ в депо скомпрометированного органа для улучшения местной перфузии, что проявляется как быстрой субъективной редукцией симптомов, так и доказанной скинтиграфически положительной динамикой перфузии без увеличения риска кровотечения, и применима даже у пациентов пожилого и старческого возраста.

Поступила / Received 09.09.2022  
Поступила после рецензирования / Revised 27.01.2023  
Принята в печать / Accepted 17.03.2023

## Список литературы / References

- Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., Danchin N., Fitzmaurice D., Galiè N. et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033–3069. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu283>.
- Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C., Bueno H., Geersing G.J., Harjola V.P. 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(4):543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>.
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Акчурин Р.С., Аншелес А.А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский кардиологический журнал.* 2021;(1):6–43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>.
- Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Akchurin R.S., Anshelies A.A. et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian Heart Journal.* 2021;(1):6–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>.
- Wan S., Quinlan D.J., Agnelli G., Eikelboom J.W. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation.* 2004;110(6):744–749. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000137826.09715.9C>.
- Семиголовский Н.Ю., Титков Ю.С., Гайденко Г.В. Новое в интенсивной терапии тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии. В: *IV Съезд анестезиологов и реаниматологов России: тезисы докладов.* М.; 1994. С. 267. Semigolovskii N.Yu., Titkov Yu.S., Gaidenko G.V. New in intensive therapy of thromboembolism of small branches of the pulmonary artery. In: *4<sup>th</sup> Congress of Anesthesiologists and Resuscitators of Russia: theses of reports.* Moscow; 1994, p. 267. (In Russ.)
- Гайденко Г.В., Лосев Н.А., Семиголовский Н.Ю. *Способ лечения тромбоэмболии легочной артерии.* Патент RU 2224525 C1, 27.02.2004. Режим доступа: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2224525C1\\_20040227](https://yandex.ru/patents/doc/RU2224525C1_20040227). Gaidenko G.V., Losev N.A., Semigolovskii N.Yu. *Method for the treatment of pulmonary embolism.* Patent RU 2224525 C1, 27.02.2004. (In Russ.) Available at: [https://yandex.ru/patents/doc/RU2224525C1\\_20040227](https://yandex.ru/patents/doc/RU2224525C1_20040227).
- Семиголовский Н.Ю., Гайденко Г.В., Малашенко А.В. Тромбоэмболия легочной артерии: эпидемиология, диагностика, перспективы профилактики и лечения. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* 2002;3(3):16–18. Semigolovskii N.Yu., Gaidenko G.V., Malashenko A.V. Pulmonary embolism: epidemiology, diagnosis, prospects for prevention and treatment. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2002;3(3):16–18. (In Russ.)
- Fralick M., Colacci M., Schneeweiss S., Huybrechts K.F., Lin K.J., Gagne J.J. Effectiveness and Safety of Apixaban Compared With Rivaroxaban for Patients With Atrial Fibrillation in Routine Practice: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;172(7):463–473. <https://doi.org/10.7326/M19-2522>.
- Cohen A.T., Hamilton M., Bird A., Mitchell S.A., Li S., Horblyuk R., Batson S. Comparison of the Non-VKA Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban in the Extended Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016;11(8):e0160064. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160064>.
- Семиголовский Н.Ю., Гайденко Г.В. Ультразвуковые ингаляции гепарина при остром коронарном синдроме и тромбоэмболии легочной артерии. В: *Фундаментальная наука и клиническая медицина: сборник научных докладов конференции, Санкт-Петербург, 15–16 ноября 2007 г.* СПб.; 2007. С. 101–102. Semigolovskii N.Yu., Gaidenko G.V. Ultrasound inhalations of heparin in acute coronary syndrome and pulmonary embolism. In: *Fundamental science and clinical medicine: collection of scientific reports of the conference, St Petersburg, November 15–16, 2007.* St Petersburg; 2007, pp. 101–102. (In Russ.)
- Семиголовский Н.Ю., Азанов Б.А., Верцинский Е.К., Иванова Е.В., Гайденко Г.В. Преимущества ультразвуковых ингаляций гепарина. *Артериальная гипертензия.* 2008;14(1S-1):24. Semigolovskii N.Yu., Azanov B.A., Vertinsky E.K., Ivanova E.V., Gaidenko G.V. Advantages of ultrasonic heparin inhalations. *Arterial Hypertension (Russian Federation).* 2008;14(1S-1):24. (In Russ.)
- Семиголовский Н.Ю., Гайденко Г.В., Козлов К.Л., Малашенко А.В. Ингаляции гепарина для профилактики тромбоэмболии легочной артерии в послеоперационном периоде. В: *Человек и лекарство: тезисы докладов IX Российского национального конгресса, Москва, 8–12 апреля 2002 г.* М.; 2002. С. 95. Semigolovskii N.Yu., Gaidenko G.V., Kozlov K.L., Malashenko A.V. Heparin inhalation for the prevention of pulmonary embolism in the postoperative period. In: *Man and Medicine: Abstracts of the 9<sup>th</sup> Russian National Congress, Moscow, April 8–12, 2002.* Moscow; 2002, p. 95. (In Russ.)
- Семиголовский Н.Ю., Азанов Б.А., Верцинский Е.К., Иванова Е.В., Гайденко Г.В. Ультразвуковые ингаляции гепарина как современный способ профилактики тромбоэмболических осложнений. В: *Материалы научной конференции с международным участием, посвященной 200-летию со дня рождения Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург, 25–27 ноября 2010 г.* СПб.: Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова; 2010. С. 364. Semigolovskii N.Yu., Azanov B.A., Vertinsky E.K., Ivanova E.V., Gaidenko G.V. Ultrasonic inhalation of heparin as a modern method of prevention of thromboembolic complications. In: *Proceedings of a scientific conference with international participation dedicated to the 200<sup>th</sup> anniversary of the birth of N.I. Pirogov, St Petersburg, November 25–27, 2010.* St Petersburg: Military Medical Academy named after S. M. Kirov; 2010, p. 364. (In Russ.)
- Dixon B., Schultz M.J., Smith R., Fink J.B., Santamaria J.D., Campbell D.J. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(5):R180. <https://doi.org/10.1186/cc9286>.
- Bandeshe H., Boots R., Dulhunty J., Dunlop R., Holley A., Jarrett P. et al. Is inhaled prophylactic heparin useful for prevention and Management of Pneumonia in ventilated ICU patients?: The IPHIVAP investigators of the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. *J Crit Care.* 2016;34:95–102. <https://doi.org/10.1016/j.jccr.2016.04.005>.
- Dixon B., Smith R., Santamaria J.D., Orford N.R., Wakefield B.J., Ives K. et al. A trial of nebulised heparin to limit lung injury following cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* 2016;44(1):28–33. <https://doi.org/10.1177/0310057X1604400106>.
- Dixon B., Schultz M.J., Hofstra J.J., Campbell D.J., Santamaria J.D. Nebulized heparin reduces levels of pulmonary coagulation activation in acute lung injury. *Crit Care.* 2010;14(5):445. <https://doi.org/10.1186/cc9269>.
- Bendstrup K.E., Gram J., Jensen J.I. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur Respir J.* 2002;19(4):606–610. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00105202>.

19. Phelps M.K., Olson L.M., Patel M.A.V.B., Thompson M.J., Murphy C.V. Nebulized Heparin for Adult Patients With Smoke Inhalation Injury: A Review of the Literature. *J Pharm Technol.* 2020;36(4):130–140. <https://doi.org/10.1177/8755122520925774>.
20. Juschten J., Tuinman P.R., Juffermans N.P., Dixon B., Levi M., Schultz M.J. Nebulized anticoagulants in lung injury in critically ill patients—an updated systematic review of preclinical and clinical studies. *Ann Transl Med.* 2017;5(22):444. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.08.23>.
21. Yildiz-Pekoz A., Ozsoy Y. Inhaled Heparin: Therapeutic Efficacy and Recent Formulations. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2017;30(3):143–156. <https://doi.org/10.1089/jamp.2015.1273>.
22. Van Haren F.M.P., Page C., Laffey J.G., Artigas A., Camprubi-Rimblas M., Nunes Q. et al. Nebulised heparin as a treatment for COVID-19: scientific rationale and a call for randomised evidence. *Crit Care.* 2020;24(1):454. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03148-2>.
23. Van Haren F.M.P., Laffey J.G., Artigas A., Page C., Schultz M.J., Cosgrave D. et al. Can nebulised HepArin Reduce morTality and time to Extubation in patients with COVID-19 Requiring invasive ventilation Meta-Trial (CHARTER-MT): Protocol and statistical analysis plan for an investigator-initiated international meta-trial of prospective randomised clinical studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3272–3287. <https://doi.org/10.1111/bcp.15253>.
24. Bertanha M., Rodrigues L.D.S., Mellucci Filho P.L., Moroz A., Pardini M.I.M.C., Sobreira M.L. et al. Nebulized enriched heparin to treat no critical patients with Sars-Cov-2: Triple-blind clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28288. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000028288>.

### Вклад авторов:

Концепция статьи – Семиголовский Н.Ю.  
 Концепция и дизайн исследования – Семиголовский Н.Ю.  
 Написание текста – Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н.  
 Сбор и обработка материала – Семиголовский С.Н., Ермолаева Л.Г.  
 Обзор литературы – Семиголовский Н.Ю., Семиголовский С.Н.  
 Перевод на английский язык – Семиголовский С.Н.  
 Анализ материала – Мазуренко С.О., Симути И.С.  
 Статистическая обработка – Семиголовский С.Н.  
 Редактирование – Мазуренко С.О.  
 Утверждение окончательного варианта статьи – Семиголовский Н.Ю.

### Contribution of authors:

Concept of the article – Nikita Yu. Semigolovskii  
 Study concept and design – Nikita Yu. Semigolovskii  
 Text development – Nikita Yu. Semigolovskii, Savva N. Semigolovskii  
 Collection and processing of material – Savva N. Semigolovskii, Larisa G. Ermolaeva  
 Literature review – Nikita Yu. Semigolovskii, Savva N. Semigolovskii  
 Translation into English – Savva N. Semigolovskii  
 Material analysis – Sergey O. Mazurenko, Ionas S. Simutis  
 Statistical processing – Savva N. Semigolovskii  
 Editing – Sergey O. Mazurenko  
 Approval of the final version of the article – Nikita Yu. Semigolovskii

### Информация об авторах:

**Семиголовский Никита Юрьевич**, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; врач отделения реанимации и интенсивной терапии, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; [semigolovskii@yandex.ru](mailto:semigolovskii@yandex.ru)

**Мазуренко Сергей Олегович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; главный терапевт, Городская больница №3 Святого Великомученика Георгия; 194354, Россия, Санкт-Петербург, Северный проспект, д. 1; [dr\\_mazurenko@mail.ru](mailto:dr_mazurenko@mail.ru)

**Симути Ионас Стасио**, д.м.н., заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, врач – анестезиолог-реаниматолог, Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова; 194291, Россия, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д. 4; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии им. В.Л. Ваневского, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; [simutis@mail.ru](mailto:simutis@mail.ru)

**Ермолаева Лариса Геннадьевна**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Санкт-Петербургский государственный университет; 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9; [larem@mail.ru](mailto:larem@mail.ru)

**Семиголовский Савва Никитович**, врач-хирург, сосудистый хирург Многопрофильной клиники имени Н.И. Пирогова, Научно-исследовательский лечебный центр «Деома»; 199178, Россия, Санкт-Петербург, Васильевский остров, Большой пр., д. 49–51; [semigolovskii@yandex.ru](mailto:semigolovskii@yandex.ru)

### Information about authors:

**Nikita Yu. Semigolovskii**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Doctor of the Department of Resuscitation and Intensive Care, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; [semigolovskii@yandex.ru](mailto:semigolovskii@yandex.ru)

**Sergey O. Mazurenko**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; Chief Therapist, City Hospital No. 3 named after St. George the Great Martyr; 1, Severnaya Ave., St Petersburg, 194354, Russia; [dr\\_mazurenko@mail.ru](mailto:dr_mazurenko@mail.ru)

**Ionas S. Simutis**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Anesthesiologist-Resuscitator, North-Western District Scientific and Clinical Center named after L.G. Sokolov; 4, Kultury Ave., St Petersburg, 194291, Russia; Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care named after V.L. Vanevsky, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; [simutis@mail.ru](mailto:simutis@mail.ru)

**Larisa G. Ermolaeva**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, St Petersburg State University; 7/9, Universitetskaya Emb., St Petersburg, 199034, Russia; [larem@mail.ru](mailto:larem@mail.ru)

**Savva N. Semigolovskii**, Surgeon, Vascular Surgeon, Multidisciplinary Clinic named after N.I. Pirogov, Scientific Research Medical Center “Deoma”; 49–51, Bolshoy Ave., Vasilyevsky Island, St Petersburg, 199178, Russia; [semigolovskii@yandex.ru](mailto:semigolovskii@yandex.ru)