

ВЛИЯНИЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ИСХОДЫ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Поливенко И.В., Нерубашенко Л.С., Питык А.И., Петков А.В.

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков

В исследовании проведен анализ эффективности тромболитической терапии при различных вариантах ТЭЛА у 271 пациента, находившихся на лечении с 1991 по 2008 год. Тромболитическая терапия является эффективным методом лечения больных с субмассивной формой ТЭЛА и позволяет практически вдвое снизить летальность при этой форме легочной эмболии. При массивной форме ТЭЛА применение ТЛТ в традиционных режимах все же остается недостаточно эффективным. Необходима разработка новых методов реканализации легочной артерии для успешного лечения этих крайне тяжелых больных.

Ключевые слова: тромболитическая терапия, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), массивная ТЭЛА, субмассивная ТЭЛА, антикоагулянтная терапия.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является важной проблемой здравоохранения развитых стран. Ежегодная частота встречаемости в странах, демографически сравнимых с Украиной, составляет более 100 000 случаев во Франции, 65 000 случаев среди госпитализированных пациентов в Англии и, как минимум, 60 000 случаев в Италии [6].

Роль тромболитической терапии в лечении тромбоэмболии легочной артерии, несмотря на более чем 30-летний опыт, до сих пор остается противоречивой. Вызвано это, с одной стороны, отсутствием на сегодняшний день убедительных научных доказательств того, что тромболитическая терапия улучшает исходы ТЭЛА по сравнению с антикоагулянтной терапией, поскольку ни в одном из ранних исследований по ТЭЛА не было найдено снижения смертности от легочной

эмболии при применении тромболиза. С другой стороны, существуют неопровержимые факты, что применение тромболитиков увеличивает число геморрагических осложнений, в том числе и фатальных, в сравнении с теми же антикоагулянтами. На основании результатов этих исследований тромболитическая терапия была зарезервирована лишь для пациентов с массивной ТЭЛА, сопровождающейся гипотензией или шоком. В 1980 году Согласительная Конференция по тромболитической терапии и тромбозам *рекомендовала применение тромболиза у пациентов с доказанной легочной эмболией, сочетающейся с гемодинамическими изменениями* [1].

Однако сложившаяся ситуация не вполне удовлетворяла клиницистов и с начала 90-х интерес к тромболитической терапии ТЭЛА значительно возрос. В значительной степени этот "ренессанс" был связан с появлением новых тромболитических агентов, таких как тканевой активатор плазминогена (t-РА). Активно проводились исследования, все больше доказывавшие преимущества ТЛТ. В частности, мультицентровое рандомизированное испытание показало улучшение функции ПЖ и, возможно, снижение числа серьезных клинических осложнений у пациентов с острой легочной эмболией, получавших t-РА в сравнении с внутривенным гепарином [2].

Для того чтобы понять, что означают на практике эти "гемодинамические изменения", упоминаемые в рекомендациях Согласительной Конференции, следует остановиться на классификации ТЭЛА.

Среди множества классификаций легочной эмболии наиболее приемлемой, на наш взгляд, является клиническая классификация, предложенная Рабочей Группой по легочной эмболии Европейского общества кардиологов в 2000 году. Согласно ей выделяется две главных формы легочной тромбоэмболии: *массивная и немассивная*. Массивная ТЭЛА предполагает наличие шока и/или системной гипотензии (определяемой при систолическом АД < 90 ммНг или понижении давления на > 40 мм Нг более 15 мин, которое не вызвано недавно возникшей аритмией, гиповолемией или сепсисом). Все остальные легочные тромбоэмболии

классифицируются как немассивные. Среди пациентов с немассивной ТЭЛА выделяется подгруппа, в которой имеются эхокардиографические признаки дисфункции правого желудочка вследствие его перегрузки. Авторы предложили выделить данную подгруппу под названием – "субмассивная". Это вызвано тем, что в последнее время увеличивается число доказательств того, что прогноз и лечебная тактика для этих пациентов отличается от таковой для пациентов с немассивной ТЭЛА и нормальной функцией правого желудочка [6].

Недавние исследования показали, что именно для пациентов с массивной ТЭЛА, имеющих самый слабый прогноз, ТЛТ является терапией выбора, а часто и жизнеспасающей. Большинство классических противопоказаний к тромболитической терапии становятся в данной ситуации относительными. Наиболее показательным в этом контексте является рандомизированное испытание, сравнивавшее ТЛТ стрептокиназой в сочетании с гепарином с одной лишь гепаринотерапией у пациентов с массивной ТЭЛА. После включения в исследование 8 пациентов оно было прекращено по этическим соображениям, поскольку четверо пациентов получавших тромболизис выздоровели, а все четверо из группы гепарина умерли [5]. Пациенты с немассивной ТЭЛА имеют хороший прогноз при назначении гепаринотерапии или имплантации кава-фильтра. Основной целью терапии у этих пациентов является предотвращение рецидивов заболевания и ТЛТ им не показана, поскольку в данной ситуации риск геморрагических осложнений перевешивает сомнительную пользу от тромболитиков. Что касается подгруппы пациентов с субмассивной ТЭЛА, т.е. имеющих дисфункцию правого желудочка при отсутствии системной гипотонии, то эти больные имеют худший прогноз по сравнению с немассивной эмболией. Кроме того, исследование проведенное Goldhaber et al. показало уменьшение летальности и рецидивов ТЭЛА при проведении тромболитической терапии t-РА в сравнении с одним гепарином среди пациентов с субмассивной ТЭЛА [4]. Однако для получения убедительных научных доказательств целесообразности ТЛТ у пациентов с субмассивной эмболией необходимы дальнейшие хорошо

организованные исследования. На сегодняшний день таким пациентам рекомендуется проводить тромболитическую терапию при условии, что у них отсутствуют относительные противопоказания к тромболизису [3].

Цель исследования: анализ эффективности тромболитической терапии при различных вариантах ТЭЛА.

Материал и методы. Нами проведено проспективное когортное исследование, в которое вошел 271 пациент с ТЭЛА, находившийся на лечении в клинике Института общей и неотложной хирургии АМН Украины с 1991 по 2007 год.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов в исследовании.

Признаки*	n = 271
<i>Клинические</i>	
Пол — абс. (%)	
<i>Мужчины</i>	149 (55)
<i>Женщины</i>	122 (45)
Возраст — лет	53,9 ± 11,9
Догоспитальный период — сут	7,3 ± 1,8
Предрасполагающие состояния — абс. (%)	
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>	134 (49,4)
<i>Хирургические вмешательства</i>	58 (21,4)
<i>ТЭЛА в анамнезе</i>	44 (16,2)
<i>Онкопатология</i>	26 (9,6)
Гипотония (сист. АД < 100 мм Нг) — абс. (%)	76 (35,0)
Тахикардия (более 100 в мин.) — абс. (%)	178 (82,0)
Тахипноэ (более 20 в мин.) — абс. (%)	215 (99,1)
Перегрузка ПЖ на ЭКГ — абс. (%)	142 (65,4)
Ангиографический индекс Миллера — баллов	13,7 ± 6,7
Состояние по шкале АРАСНЕ II – баллов	8,3 ± 3,5
<i>Эхокардиографические</i>	
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ — см	4,3 ± 0,9
Диастолический диаметр ПЖ — см	3,5 ± 0,7
Соотношение размеров ПЖ/ЛЖ	0,8 ± 0,3
Среднее давление в ЛА — мм Нг	47,4 ± 13,3
<i>Лабораторные</i>	

PaO ₂ — мм Hg	66,3 ± 7,6
Протромбиновый индекс	74,5 ± 15,0
Фибриноген	3,9 ± 1,6

Числовые данные в табл. 1 представлены в виде n (%) или M±SD.

Статистические методы. В работе использованы методы описательной статистики для клинической характеристики пациентов. С целью сравнения результатов лечения в группах использовались методы сравнения долей с помощью z-критерия или точного критерия Фишера. Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета MS Excel 2007.

Результаты исследования. Распределение пациентов по клиническим вариантам и общие исходы лечения представлены в таблице 2.

Таблица 2

Распределение пациентов по клиническим вариантам и общие исходы лечения.

	n = 271
Клинические варианты, n (%)	
массивная ТЭЛА	65 (24,0)
субмассивная ТЭЛА	142 (52,4)
немассивная ТЭЛА	64 (23,6)
Осложнения, n (%)	
инсульт	2 (0,7)
значительное кровотечение	4 (1,5)
анафилактические реакции	4 (1,5)
рецидив ТЭЛА	34 (12,5)
пневмония, сепсис	13 (4,8)
пирогенные реакции	8 (3)
обострение язвенной болезни	3 (1,1)
мезентериальный тромбоз	2 (0,7)
гепарин-индуцированная тромбоцитопения	1 (0,4)
Летальность, n (%)	
общая	67 (24,7)
массивная ТЭЛА	35 (53,8)
субмассивная ТЭЛА	29 (20,4)
немассивная ТЭЛА	3 (4,7)
Основные причины смерти, n (%)	
острая сердечная недостаточность	33 (49,3)

рецидив ТЭЛА	24 (35,8)
инсульт	2 (3)
сепсис, интоксикация	7 (10,4)

Таблица 3

Влияние тромболитической терапии на исходы ТЭЛА.

	Тромболизис n=166	Гепарин n=105	P
Летальность, n (%)			
<i>массивная ТЭЛА (n=65)</i>	14 (36,8)	21 (77,8)	0,001
<i>субмассивная ТЭЛА (n=142)</i>	14 (13,9)	15 (36,6)	0,002
<i>немассивная ТЭЛА (n=64)</i>	1 (3,7)	2 (5,4)	нз*
Осложнения терапии, n (%)			
инсульт	1 (0,6)	1 (1,0)	нз*
значительное кровотечение	3 (1,8)	1 (1,0)	нз*
анафилактические реакции	4 (2,4)	0	нз*
рецидив ТЭЛА	24 (14,5)	10 (9,5)	нз*

Примечания: *нз – различия статистически не значимы

Обсуждение результатов. Нужно отметить высокую эффективность ТЛТ у больных с массивной и субмассивной формами ТЭЛА, то есть при наличии гемодинамической перегрузки правого желудочка. Проведение ТЛТ позволило более, чем вдвое снизить летальность в этих группах, причем это снижение статистически значимо. В группе больных с массивной ТЭЛА, которым по ряду причин не удалось провести ТЛТ, смертность оказалась крайне высокой (77,8%). Использование тромболитиков хотя и позволило вдвое уменьшить летальность в этой группе, однако она остается по-прежнему неприемлемо высокой – 36,8%. Такие результаты, с нашей точки зрения, заставляют рассматривать всех пациентов с массивной острой ТЭЛА в качестве кандидатов для хирургии. Перспективными представляются эндоваскулярные методы реканализации легочной артерии с последующим тромболизисом или без него, однако для их широкого внедрения в клинику необходимы дальнейшие исследования. У больных с немассивной формой ТЭЛА использование тромболитиков не имеет никакого преимущества перед

гепаринотерапией и лишь значительно увеличивает стоимость лечения и риск осложнений.

В отношении безопасности тромболитиков следует отметить, что в нашем исследовании не выявлено статистически значимого увеличения числа серьезных кровотечений, аллергических реакций и инсультов при применении тромболитической терапии. Отмечалась тенденция к увеличению числа рецидивов ТЭЛА, но эти изменения статистически не значимы.

Таким образом, можно рекомендовать более широкое применение тромболитической терапии у пациентов с ТЭЛА, которая сопровождается дисфункцией правого желудочка или нарушениями системной гемодинамики.

В заключение разрешите представить таблицу, сформированную известным специалистом в области легочной эмболии, Samuel Goldhaber. В ней отражены те изменения, которые претерпела тромболитическая терапия ТЭЛА за два последних десятилетия.

Трансформация стратегии тромболитической терапии легочной тромбоэмболии [4] представлена в таблице 4.

Таблица 4

Трансформация стратегии тромболитической терапии легочной тромбоэмболии

Область изменений	"Классическая" концепция	Современная концепция
<i>Диагноз легочной эмболии</i>	Обязательная легочная ангиография	Признаки перегрузки правого желудочка при эхокардиографии или легочная ангиография
<i>Показания к тромболизису</i>	Системная артериальная гипотензия	Гипотензия или нормотензия в сочетании с дисфункцией правого желудочка
<i>"Временное окно"</i>	До 5 дней	До 14 дней
<i>Тромболитические агенты</i>	Стрептокиназа (СК) или урокиназа (УК)	rt-PA или СК или УК
<i>Режимы дозирования</i>	24ч СК или 12-24ч УК	100 мг/ 2ч rt-PA

<i>Путь введения</i>	Селективно через катетер в легочной артерии	Системно через периферическую вену
<i>Коагуляционный контроль</i>	"ДВС скрининг" каждые 4-6 часов	АЧТВ как окончательный показатель тромболизиса или гепаринотерапии
<i>Госпитализация</i>	Палаты интенсивной терапии	Обычные палаты под усиленным наблюдением

Литература

1. Consensus Development Conference Report. Thrombolytic therapy in thrombosis: A National Institutes of Health consensus development conference. Ann Intern Med 1980; 93:141-144.
2. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein MI, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: Randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. Lancet 1993; 341:507-511.
3. Goldhaber SZ, Visani L, DeRosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry. Lancet 1999; 353:1386-1389.
4. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. Intern J Card 1998; 65 (suppl. 1): S91-S93.
5. Jerjes-Sanchez C, Ramirez-Rivera A, Garcia M de L, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: A randomized controlled trial. J Thrombosis Thrombolysis 1995; 2:227-9.
6. Task Force on Pulmonary Embolism European Society of Cardiology Report. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur Heart J 2000; 21:1301-1336.

ВПЛИВ ТРОМБОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА РЕЗУЛЬТАТИ ТРОМБОЕМБОЛІЇ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІЇ

Полівенок І.В., Нерубашченко Л.С., Пітик А.И., Пєтков А.В.

У дослідженні проведено аналіз ефективності тромболітичної терапії при

різних варіантах ТЕЛА у 271 хворого, які знаходилися на лікуванні з 1991 до 2008 року. Тромболітична терапія є ефективним засобом лікування хворих на субмасивну форму ТЕЛА та дозволяє знизити летальність майже удвічі. При масивній формі ТЕЛА застосування ТЛТ у традиційних режимах не є достатньо ефективним. Потрібна розробка нових засобів реканалізації легеневої артерії для успішного лікування цих вкрай тяжких хворих.

Ключові слова: тромболітична терапія, тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), масивна ТЕЛА, субмасивна ТЕЛА, антикоагулянтна терапія.

INFLUENCE OF THROMBOLYTIC THERAPY ON THE OUTCOMES OF PULMONARY ARTERY THROMBOEMBOLISM

I.V. Polivenok, L.S. Nerubaschenko, A.I. Pityk, A.V. Petkov

Was made an analysis of efficacy of thrombolytic therapy in patients with different forms of PE, which had been treated from 1991 to 2008. Was found that thrombolytic therapy was effective in submassive PE and made it possible to double decrease mortality. Nevertheless, thrombolytic therapy was not enough effective in massive PE. Therefore, the new methods of pulmonary artery recanalisation are required.

Key words: thrombolytic therapy, pulmonary embolism (PE), submassive PE, massive PE, anticoagulant therapy.